



І.І. Медвідь, Л.С. Фіра

ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНА ДІЯ СПИРТОВОЇ НАСТОЙКИ З ЛИСТЯ ШОВКОВИЦІ ЧОРНОЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: шовковиця чорна, настойка, глюкозне навантаження, цукрознижувальна дія.

Ключевые слова: шелковица черная, настойка, глюкозная нагрузка, сахароснижающее действие.

Key words: black mulberry, tincture, glucose load, hypoglycemic action.

В експерименті на щурах вивчено цукрознижувальну дію настойки з листя чорної шовковиці. Встановлено, що найбільш виражений цукрознижувальний ефект при тривалому (протягом 14 діб) введенні виявляє 40% спиртова настойка шовковиці в дозі 0,2 мл/кг. Це дає можливість подальшого вивчення її фармакологічних властивостей з метою використання в клініці як цукрознижувального засобу.

В експерименте на крысах изучено сахароснижающее действие настойки из листьев черной шелковицы. Установлено, что наиболее выраженное сахароснижающее действие при длительном в течении 14 суток введении проявляет 40% спиртовая настойка шелковицы в дозе 0,2 мл/кг. Это дает возможность дальнейшего изучения ее фармакологических свойств с целью использования в клинике как сахароснижающего средства.

In the experiment on rats the study of hypoglycemic action of black mulberry leaves tincture was conducted. It is established that 40% alcohol mulberry tincture shows the most pronounced hypoglycemic action during the long input period (14 days) in the dose of 0,2 ml/kg. This allows further study of its pharmacological properties for the usage in the clinical practice as hypoglycemic mean.

Зі спеціальної літератури відомо, що в листі шовковиці міститься широкий спектр біологічно активних речовин (БАР), представлений дубильними речовинами, флавоноїдами (рутини, кверцетин, кемпферол), полісахаридами, алкалоїдами, альдегідами, органічними кислотами (шавлева, яблучна, винно-кам'яна, лимонна, янтарна тощо), стероїдами та їх похідними, вітамінами С, В₁, В₂, РР і каротином, вищими жирними кислотами тощо, які зумовлюють вплив на вуглеводний, білковий і ліпідний обмін в організмі людини. Встановлено, що полісахариди й органічний хром, що містяться в листі шовковиці чорної, сприяють посиленню вироблення інсуліну панкреатичною залозою й, у такий спосіб, стабілізації рівня цукру в крові. Алкалоїди з листя шовковиці чорної сприяють пригніченню перетворення харчових речовин у тонкій кишці на глюкозу, а це, у свою чергу, призводить до зниження рівня цукру в крові [1].

МЕТА РОБОТИ

Вивчення фармакологічних властивостей 40% і 70% спиртових настоек шовковиці з метою дослідження можливої цукрознижувальної дії в умовах глюкозного навантаження з використанням внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВТГГ) при одноразовому та превентивному (протягом 14 днів) введенні досліджуваних препаратів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як нові препарати, що досліджуються, використовували 40% і 70% спиртові настойки шовковиці в дозі 0,2 мл/кг. Значення дози обрано та розраховувано з тих міркувань, що такі настойки зазвичай призначаються пацієнтам по 40–60 крапель тричі на день, отже максимальна добова доза складає 180 крапель або 3 мл (50–60 крапель спиртової настойки дорівнює 1 мл) на людину середньою вагою 70 кг. Звідси, добова терапевтична доза для людини складає 0,04 мл/кг. Використовуючи коефіцієнти видової чутливості Ю.Р. Риболовлева та його метод перерахунку дози для людини на дозу для щура:

$0,04 \text{ мл/кг} / 0,45 = X \text{ мл/кг} / 1,89$, визначаємо, що умовнотерапевтична доза для щура становить 0,2 мл/кг [7].

Як препарат порівняння обрано єдиний рослинний лікарський засіб з доведеною цукрознижувальною активністю, що зареєстрований і дозволений до застосування в Україні, рослинний збір «Арфазетин» (виробник – ЗАТ «Ліктрави», м. Житомир) у вигляді настою в дозі 24 мл/кг [2]. До складу рослинного збору «Арфазетин» включені коріння елеутерококу, трава звіробою, пагони чорниці, стулки квасолі, квітки ромашки, комплекс БАР яких містить олію ефірну, флавоноїди, кумарини, полісахариди, солі мінеральні, кислоти органічні, речовини дубильні, алкалоїди, речовини смолисті, гіркі. Зазначений комплекс БАР забезпечує гіпоглікемічну дію збору «Арфазетин» при цукровому діабеті II типу, що дає можливість у ряді випадків знизити добові дози пероральних антидіабетичних засобів, підвищує толерантність до вуглеводів. При цукровому діабеті I типу помітного гіпоглікемічного впливу збору «Арфазетин» не відзначено. Значення дози настою збору для щурів 24 мл/кг визначено як наведено для настоек і спираючись на інструкцію до застосування, коефіцієнти видової чутливості та метод перерахунку терапевтичної дози для людини на дозу для щура за Ю.Р. Риболовлевим (терапевтична доза настою для людини середньою вагою 70 кг складає на день 300–400 мл/70 кг = 5,7 мл/кг, далі: $5,7 / 0,45 = X / 1,89 = 24 \text{ мл/кг}$) [7].

Визначення можливої цукрознижувальної дії 40% і 70% спиртових настоек шовковиці в порівнянні з настоєм збору «Арфазетин» при їх одноразовому та превентивному (протягом 14 діб) введенні проводили на моделі гострої гіперглікемії у щурів самців масою 180–220 г (по 8 тварин у групі), викликаної внутрішньоочеревинним введенням глюкози в дозі 3 г/кг [6]. Перший етап дослідження при одноразовому введенні об'єктів, що вивчаються, проводили так:



експериментальних тварин витримували на голодній дієті 18 годин, потім рандомізували на групи та зважували:

- 1 – контроль (питна вода в еквівалентній кількості);
- 2 – дослідна група, 40% спиртової настойки шовковиці (СНШ);
- 3 – дослідна група, 70% спиртової настойки шовковиці;
- 4 – дослідна група настою збору «Арфазетин».

У тварин всіх груп з хвостової вени забирали кров для визначення вихідного рівня глюкози. Потім зазначеним групам тварин вводили внутрішньошлунково еквівалентну кількість питної води (контроль), 40% СНШ (2 дослідна) в дозі 0,2 мл/кг, 70% СНШ (3 дослідна) в дозі 0,2 мл/кг, настій збору «Арфазетин» (4 дослідна) в дозі 24 мл/кг. Через 1 год всім щурам внутрішньоочередово вводили розчин глюкози в дозі 3 г/кг. Далі у всіх тварин з хвостової вени збирали порції крові для визначення рівня глюкози через 15, 30 та 60 хвилин після її введення. Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозоксидазним методом за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика»[4].

Отримані експериментальні дані статистично оброблювали методом варіаційної статистики за допомогою статистичної програми Statistica 6.0. При застосуванні методу математичної статистики прийнято рівень значущості $p < 0,05$. Для отримання статистичних висновків при порівнянні статистичних виборок відносних перемінних використовували критерії Ньюмана-Кейлса [3,5]. Можливу

цукрознижувальну дію визначали за здатністю препаратів, що вивчаються, достовірно знижувати рівень глюкози в крові та виражали у %.

Другий етап дослідження при превентивному (протягом 14 діб) введенні об'єктів, що вивчаються, проводили так: експериментальних тварин рандомізували на групи, як і на першому етапі дослідження.

Далі зазначеним групам тварин щодня протягом 14 діб вводили внутрішньошлунково еквівалентну кількість питної води (контроль), 40% СНШ (2 дослідна) в дозі 0,2 мл/кг, 70% СНШ (3 дослідна) в дозі 0,2 мл/кг, настій збору «Арфазетин» (4 дослідна) в дозі 24 мл/кг. Усі подальші дослідження проводили як і на першому етапі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Внутрішньоочередово введення глюкози в дозі 3 г/кг призвело до розвитку гострої гіперглікемії, що проявилась достовірним, у порівнянні з вихідними даними, підвищенням рівня глюкози в усіх групах тварин. Так, рівень глюкози в крові щурів через 15, 30 та 60 хвилин після її введення достовірно перевищував вихідний у групі контролю – у 3,6; 3,2 та 2,6 рази відповідно, в групі 40% СНШ – у 3; 2,6 та 2 рази відповідно, в групі 70% СНШ – у 3,3; 2,3 та 2,3 рази відповідно, в групі арфазетину – в 3,5; 2,6 та 2,4 рази відповідно (табл. 1).

Під впливом одноразового введення 40% СНШ в дозі 0,2 мл/кг у порівнянні з контрольною групою спостерігається

Таблиця 1

Вплив одноразового введення настойки шовковиці 40% та настойки шовковиці 70% у порівнянні зі збором «Арфазетин» на динаміку рівня глюкози в крові нормоглікемічних щурів в умовах ВТТГ

Групи тварин	Кількість тварин у групі	Динаміка вмісту глюкози (С, ммоль/л) та гіпоглікемічної дії (%)							
		вихідні дані		15 хв		30 хв		60 хв	
		С, ммоль/л	%	С, ммоль/л	%	С, ммоль/л	%	С, ммоль/л	%
Контроль (глюкоза)	8	0,90±0,04	-	3,24±0,20*	-	2,85±0,19*	-	2,37±0,15*	-
40% СНШ, 0,2 мл/кг + глюкоза	8	0,85±0,04	22,22	2,52±0,60***	23,16	2,19±0,24***	23,16	1,78±0,16*	24,90
70% СНШ, 0,2 мл/кг + глюкоза	8	0,90±0,04	9,57	2,93±0,41*	26,32	2,10±0,34***	26,32	2,09±0,29*	11,81
Збір «Арфазетин», 24 мл/кг + глюкоза	8	0,87±0,04	7,10	3,01±0,21*	20,00	2,28±0,29***	20,00	2,08±0,27*	12,24

Примітки: * – відхилення показника достовірне щодо вихідних даних, $p \leq 0,05$; ** – відхилення показника прямує до достовірного щодо контролю, $p \leq 0,05$.

Таблиця 2

Вплив превентивного протягом 14 днів введення настойки шовковиці 40% та настойки шовковиці 70% у порівнянні зі збором «Арфазетин» на динаміку рівня глюкози в крові нормоглікемічних щурів в умовах ВТТГ

Групи тварин	Кількість тварин у групі	Динаміка вмісту глюкози (С, ммоль/л) та гіпоглікемічної дії (%)							
		вихідні дані		15 хв		30 хв		60 хв	
		С, ммоль/л	%	С, ммоль/л	%	С, ммоль/л	%	С, ммоль/л	%
Контроль (глюкоза)	8	1,06±0,07	-	3,35±0,30*	-	2,92±0,32*	-	1,46±0,15	-
40% СНШ, 0,2 мл/кг + глюкоза	8	1,10±0,06	45,67	1,82±0,60***	59,25	1,19±0,08***	59,25	1,24±0,17	15,07
70% СНШ, 0,2 мл/кг + глюкоза	8	1,11±0,06	35,22	2,17±0,25***	42,81	1,67±0,20***	42,81	1,42±0,17	0,00
Збір «Арфазетин», 24 мл/кг + глюкоза	8	1,11±0,07	22,09	2,61±0,20***	29,11	2,07±0,10***	29,11	1,54±0,17	0,00

Примітки: * – відхилення показника достовірне щодо вихідних даних, $p \leq 0,05$; ** – відхилення показника достовірне щодо контролю, $p \leq 0,05$;



тенденція до зниження рівня глюкози, що проявляється цукрознижувальною дією через 15, 30 та 60 хвилин на рівні 22,22%, 23,16% та 24,90% відповідно (табл. 1).

Значуща цукрознижувальна активність 70% СНШ в дозі 0,2 мл/кг при одноразовому введенні спостерігалась тільки через 30 хвилин після введення глюкози і склала 26,32%, а через 15 та 60 хвилин після введення глюкози вона була незначною – на рівні 10% (табл. 1).

Препарат порівняння настій збору «Арфазетин» при одноразовому введенні в дозі 24 мл/кг виявив цукрознижувальну активність 20% через 30 хвилин після введення глюкози, а через 15 та 60 – незначну, на рівні близько 10% (табл. 1).

Порівняльний аналіз динаміки цукрознижувальної дії 40% СНШ, 70% СНШ та референс-препарату настою збору «Арфазетин» показав, що найвираженішу та найтривалішу цукрознижувальну дію при одноразовому введенні виявила 40% СНШ (табл. 1). Так, 40% СНШ має перевагу над 70% СНШ та референсним збором «Арфазетин» на максимумі гіперглікемії через 15 хвилин після введення глюкози – у 2,3 та 3,1 рази відповідно, та на мінімумі гіперглікемії через 60 хвилин – у 2,1 та 2 рази відповідно. Через 30 хвилин після введення глюкози цукрознижувальні властивості всіх 3 препаратів були приблизно на одному рівні: 40% СНШ – 23,16%, 70% СНШ – 26,32% та настою збору «Арфазетин» – 20%.

Аналіз впливу превентивного протягом 14 днів введення 40% та 70% спиртових настоек шовковиці, у порівнянні зі збором «Арфазетин», на динаміку рівня глюкози в крові нормоглікемічних щурів в умовах ВТТГ наведено у таблиці 2. Показано, що внутрішньочеревинне введення глюкози в дозі 3 г/кг призвело до розвитку гострої гіперглікемії, що проявилась достовірним, у порівнянні з вихідними даними, підвищенням рівня глюкози в усіх групах тварин. Рівень глюкози в крові щурів через 15, 30 та 60 хвилин після введення достовірно перевищував вихідний у групі контролю – у 3,2; 2,8 та 1,4 рази відповідно, в групі 40% СНШ – у 1,7; 1,1 та 1,1 рази відповідно, в групі 70% СНШ – у 2,0; 1,5 та 1,3 рази відповідно, в групі арфазетину – в 2,4; 1,9 та 1,4 рази відповідно.

У цих умовах 40% СНШ при превентивному (профілактичному) внутрішньощунковому введенні в дозі 0,2 мл/кг протягом 14 діб виявила достовірну відносно контрольної групи цукрознижувальну дію, що становить 45,67% та 59,25% через 15 та 30 хвилин після введення глюкози, а через 60 хвилин знижується до 15%.

Превентивне внутрішньощункове введення СНШ шурам у дозі 0,2 мл/кг протягом 14 діб 70% сприяло достовірному, в порівнянні з контрольною групою, зниженню рівня глюкози в крові тварин на 35,22% та 42,81% через 15 та 30 хвилин після введення. Через 60 хвилин після введення глюкози рівень цукру в крові щурів цієї групи був на рівні контрольної.

Настій збору «Арфазетин» при превентивному вну-

трішньошлунковому введенні в дозі 24 мл/кг протягом 14 діб проявив достовірну, в порівнянні з групою контролю, цукрознижувальну активність через 15 та 30 хвилин після введення глюкози, що дорівнює 22,09% та 29,11% відповідно, до 60 хвилини цукрознижувальний ефект збору знизився до 0.

Порівняльний аналіз цукрознижувальної дії досліджуваних препаратів, дозволяє зробити висновок про те, що найвираженішу цукрознижувальну дію при тривалому, протягом 14 діб, введенні виявляє 40% спиртова настойка шовковиці в дозі 0,2 мл/кг, що дорівнює 45,67% та 59,25% через 15 та 30 хвилин після введення глюкози відповідно. За вираженістю цукрознижувальних властивостей 40% спиртова настойка шовковиці має перевагу над такими 70% настойкою в дозі 0,2 мл/кг та препарату порівняння, настою збору «Арфазетин» у дозі 24 мл/кг через 15 хвилин після введення глюкози – в 1,3 та 2,1 рази відповідно, через 30 хвилин – у 1,4 та 2,0 рази відповідно.

ВИСНОВКИ

Потенційним цукрознижувальним засобом при одноразовому та тривалому введенні може бути 40% спиртова настойка шовковиці, що має перевагу над рослинним лікарським засобом з доведеною цукрознижувальною активністю, зареєстрованим і дозволеним до застосування в Україні збором «Арфазетин» у середньому в 2,5 рази. Встановлено, що вираженість цукрознижувальної активності 40% спиртової настоек шовковиці тим більша, чим триваліше її введення: активність зростає з 20% при її одноразовому до 59% при її 14-добовому введенні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анисимова О. Применение БАД при сахарном диабете / Анисимова О. // Российские аптеки. – 2005. – №2. – С. 33–34.
2. КОМПЕНДИУМ 2010 – лекарственные препараты / Под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова – Режим доступа: <http://www.compendium.com.ua/info/8157/zao-lektravy-/arfazetin>.
3. Ланач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – К.: МОРИОН, 2001. – 320 с.
4. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.; под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 122, 179–180.
5. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349–354.
6. Полторак В.В. Экспериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів / Полторак В.В., Горбенко Н.І. // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / За ред. О.В. Стефанова. – К., 2001. – С. 396–408.
7. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, №6. – С. 1513–1516.

Відомості про авторів:

Медвідь І.І., асистент каф. фармацевтичної хімії ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.
Фіра Л.С., д. біол. н., професор, зав. каф. фармацевтичної хімії ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Адреса для листування:

Медвідь Ірина Ігорівна. 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1.
Тел.: (096) 841 66 05, (0352) 52 43 37.
E-mail: iramedvid85@yahoo.com