

**ЭУФОРБИН-3 И ГЛАБРА НА ТЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

**САТТОРОВА М.А.  
МУСТАФАКУЛОВ М.А.**

Джизакский филиал Национального университета Узбекистана  
имени Мирзо Улугбека  
E-mail: [mmustafakulov@bk.ru](mailto:mmustafakulov@bk.ru)

Термин «сахарный диабет» (СД) объединяет группу синдромов, для которых характерны гипергликемия, нарушенный метаболизм липидов, углеводов и белков и высокий риск осложнений, связанный с поражением сосудов. Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе не только встречаются сами по себе, но и сопутствуют многим заболеваниям - так называемый вторичный сахарный диабет [15].

Рядом экспериментальных работ было выявлено, что применение фитотерапии в комплексном лечении СД приводит к предупреждению развития заболевания и его осложнений. Препаратами выбора для профилактики и лечения СД и его осложнений являются природные биофлавоноиды [2,10]. Для этих веществ характерна высокая антирадикальная активность. Являясь ловушкой для свободных радикалов в организме, они оказывают наряду с антиоксидантным (АО) действием и (что не менее важно), протекторное действие, защищая систему антиоксидантной защиты самого организма. Оптимальный эффект растительных АО проявляется при применении их в комплексе сопутствующих биологически активных веществ растительного сырья [6].

Ослабление системы антиоксидантной защиты организма при СД приводит к активации перекисных механизмов [1, 2, 9], что наряду с гипергликемией и дислипидемией приводит к нарушению проницаемости фосфолипидной мембранны клеток периферических тканей, толерантности к инсулину, повреждению  $\beta$ -клеток островков Лангерганса и развитию макро- и микроангиопатии. Природные антиоксиданты - флавоноиды в комплексе с другими растительными биологически активными веществами оказывают гипогликемическое действие. Интерес для исследования в качестве средства для применения при СД представляет эуфорбин-3 и глабра. Глабра содержит дубильные вещества (до 20%), фенольные соединения арбутин (1-2%), гидрохинон (1%), антациан - миритиллин (1-2%), кверцетин и другие флавоноиды, тритерпеновые сапонины - урсоловую и олеоноловую кислоты, аскорбиновую кислоту (до 250 мг%). Применяют препараты листьев черники для снижения сахара в крови при СД в составе различных растительных сборов. Доказано, что гипогликемическое действие этих препаратов связано с флавоноидным гликозидом миритиллином [4]. Выявление действия эуфорбин-3 и глабра на метаболические сдвиги, а также на процессы перекисного окисления

## MODERN EDUCATIONAL SYSTEM AND INNOVATIVE TEACHING SOLUTIONS

липидов при аллоксан-индуцированном СД и являлось задачей данных исследований.

**Материалы и методы исследований:** В работе использовались половозрелые крысы-самцы линии Вистар массой тела 200-280 г. Модель экспериментального СД создавали внутрибрюшинным введением аллоксана тригидрата («La Chema», Чехия) (по модифицированной нами методике). Контрольные животные получали эквивалентную инъекцию физиологического раствора натрия хлорида. По истечении 10 суток, предварительно определив вес и сахар в крови, составили группы по 10 животных в каждой. Далее в течение 2-х недель животным в соответствующих дозах вводили эуфорбин-3 и глабра лекарственного, контрольная группа животных получала эквивалентную инъекцию физиологического раствора натрия хлорида. На 15 сутки, после предварительной 24 часовой голодовки, животных взвешивали и затем декапитировав, забирали кровь и органы на анализ для определения содержания сахара, продуктов липидного обмена, ПОЛ, биохимических показателей функционального состояния печени и почек. Содержание сахара в крови определяли при помощи индикаторной бумаги IME-DC тест-анализатором и ферментативным колориметрическим методом без депротеинизатора (GOD-PAP), реактив Глюкоза - Human, анализатор ФП-901 при длине волны 500 нм.

Содержание в крови триглицеридов, липопротеидов, холестерина, свободных жирных кислот определяли ферментативным колориметрическим методом набором химических реактивов производства Human, Германия. Анализатор ФП-901 при длине волны 500 нм. На анализаторе Stat Fax chem.-well набором химических реактивов производства Human (Германия), определяли содержание общего билирубина при длине волны 546 нм, аланинаминотрансферазы - при длине волны 340-365 нм, аспартатаминотрасферазы - при длине волны 340-365 нм, глутаминтрансферазы - при длине волны 400-420 нм, общего белка - при длине волны 540-560 нм, креатинина - при длине волны 490-510 нм, мочевой кислоты - при длине волны 520-546 нм. Выраженность окислительного стресса определяли по концентрации диеновых конъюгантов и малонового диальдегида в сыворотке крови и тканях печени, сердца, почек, поджелудочной железы [7,14]. Статистическую обработку полученных результатов проводили параметрическим методом с использованием *t*-критерия Стьюдента и непараметрическим определением значений *U* для критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [3,8].

**Результаты и их обсуждение:** На 2-е сутки после введения аллоксана у животных в крови наблюдается повышение содержания сахара. Гипергликемия усиливается после повторного введения аллоксана на 3-и и 5-е сутки. Дробное введение аллоксана уменьшает летальность крыс в острый период интоксикации и позволяет увеличить период спонтанной регенерации  $\beta$ -клеток. Таким образом, на 10-е сутки содержание сахара в крови превышает интактные показатели на 370.7%. В последующие сроки экспериментального диабета сахар в крови животных начинает постепенно снижаться, наступает период компенсации, что связано с

## MODERN EDUCATIONAL SYSTEM AND INNOVATIVE TEACHING SOLUTIONS

частичной регенерацией β-клеток [2]. Причем в группе животных, получавших плацебо, относительно группе, получавшей препарат, аналогичная компенсация сахара наступает на 10 дней позже. Поражение различных органов при СД вследствие поражения сосудов этих органов, где свободнорадикальные процессы имеют немаловажное значение, определило интерес к выявлению действия препарата на содержание продуктов ПОЛ.

Таблица 1

**Показатели эуфорбин-3 и глабра на выраженность ПОЛ (нмол/мл и нмол/мг ткани) на фоне аллоксанового диабета**

объект		интакт n=5	аллоксанов ый диабет (модель) n=5	аллоксановый диабет + эуфорбин-3) n=5	аллоксановый диабет + глабра n=5
кровь	Д К	5.04±0. 108 (4.7-5.3)	18.62±0.647 (16.7-20.1)	9.52±0.171 (9.2-10.1)	6.7±0.141 (6.3-7.1)
	М ДА	3.16±0. 16 (2.8-3.7)	15.46±0.474 (14.7-17.3)	8.02±0.206 (7.3-8.5)	4.18±0.139 (3.8-4.5)
печень	Д К	3.38±0. 12 (3.0-3.7)	20.14±0.738 (19.8-22.2)	10.74±0.254 (10.0-11.3)	6.7±0.252 (6.1-7.5)
	М ДА	2.84±0. 13 (2.5-3.3)	17.12±0.512 (15.7-18.3)	10.68±0.128 (10.3-11.0)	5.56±0.229 (5.2-6.4)
сердце	Д К	2.7±0.0 63 (2.5-2.9)	11.94±0.359 (10.9-12.9)	5.38±0.116 (5.0-5.7)	3.8±0.11 (3.5- 4.1)
	М ДА	1.94±0. 11 (1.6-2.2)	9.42±0.35 (8.7-10.7)	5.18±0.107 (4.9-5.5)	1.9±0.07 (1.7-2.1)
почки	Д К	3.46±0. 163 (3.0-3.9)	22.02±0.326 (20.9-22.7)	11.14±0.112 (10.9-11.5)	4.0±0.164 (3.6- 4.5)
	М ДА	1.86±0. 1	16.94±0.431 (15.3-17.7)	10.58±0.263 (9.8-11.3)	3.26±0.108 (3.0-3.6)



			(1.6-2.0)			
п/ж железа	Д К	2.32±0. 12 (2.1-2.7)	25.12±0.269 (24.3-25.7)	11.16±0.172 (10.7-11.7)	4.9±0.130 (4.5-5.2)	
	М ДА	1.8±0.0 7 (1.6-2.0)	19.66±0.781 (17.3-21.7)	11.06±0.136 (10.7-11.5)	3.56±0.163 (3.0-3.9)	

Результаты достоверны при  $p < 0,001$

Для определения эффективности действия исследуемого препарата на выраженность ПОЛ на фоне аллоксанового диабета обследовались гомогенаты тканей, наиболее страдающие от СРО при СД. Результаты представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, выраженность изменения первичных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгантов (ДК) под действием препарата на фоне аллоксанового диабета, относительно аллоксан-индуцированных животных проявилась следующим образом: в крови снизилась на 64,0 %, в печени - на 66,4%, сердце - на 68,2%, почках - на 81,8%, поджелудочной железе - на 80,5%, тогда как в группе животных, получавших плацебо, эти показатели соответственно были: 48,9%, 46,7%, 54,9%, 49,4%, 55,6%. Выраженность изменения концентрации вторичных продуктов ПОЛ - малонового диальдегида (МДА) под действием препарата на фоне аллоксанового диабета относительно аллоксан-индуцированных животных имела следующие значения: в крови снизилась на 75,9 %, в печени - на 73,0%, сердце - на 67,5%, почках - на 79,8%, поджелудочной железе - на 80,8%, тогда как в группе животных, получавших плацебо эти показатели соответственно были: 48,1%; 37,6%; 45,0%; 37,5%; 43,7%. Как видно из полученных результатов, исследуемый препарат относительно контрольной группы, получавшей плацебо, более эффективно снижает выраженность ПОЛ, что объясняется флавоноидной природой биологически активных веществ эуфорбин-3 и глабра, причем снижение продуктов ПОЛ коррелирует со снижением сахара в крови животных. Увеличение «жесткости» фосфолипидного бислоя мембран клеток при повышении ПОЛ приводит к нарушению инсулинсвязывающей активности рецепторов [5] и, по-видимому, не позволяет везикулам с транспортными белками GLUT-1 и GLUT-4 подойти достаточно близко к клеточной мембране, что необходимо для обеспечения перехода глюкозы в клетку по 12 трансмембранным  $\alpha$ -спиральным доменам [11,12,13]. Анализ полученных результатов и сведений литературы позволяет предположить, что одной из причин гипогликемического действия препарата является улучшение состояния мембран клеток, вследствие чего происходит сенсибилизация рецепторов периферических тканей к действию инсулина, концентрация которого с учетом спонтанной регенерации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы недостаточна для достижения соответствующей гипогликемии. Известно, что инсулин стимулирует транскрипцию гена

## MODERN EDUCATIONAL SYSTEM AND INNOVATIVE TEACHING SOLUTIONS

липопротеидлипазы в эндотелии капилляров, который осуществляет гидролиз триглицеридов, находящихся в составе ЛПОНП и хиломикронов. Инсулин также тормозит действие гормон-сенситивной липазы, который вызывает гидролиз триглицеридов, депонированных в жировой ткани, и поступление жирных кислот в кровь, обеспечивает транспорт глюкозы через мембранные в жировые клетки практически тем же путем, что и мышечные клетки. Затем глюкоза используется в основном для синтеза  $\alpha$ -глицерофосфата, являющегося субстратом для синтеза глицерола. Глицерол связывает жирные кислоты, депонируя триглицериды в жировой ткани, поэтому при отсутствии достаточного количества инсулина депонирование жиров даже при наличии больших количеств жирных кислот, выделяемых печенью в виде липопротеидов, практически полностью блокируется [16, 17].

Дефицит инсулина вызывает липолиз в жировых депо и высвобождение свободных жирных кислот и увеличивает в плазме концентрацию глицерола и фосфолипидов. Избыток свободных жирных кислот в плазме, вызванный дефицитом инсулина, обеспечивает превращение некоторых жирных кислот в фосфолипиды и холестерол. Оба эти вещества в связи с избытком триглицеридов образуются в печени одновременно и затем высвобождаются в кровь в виде липопротеидов. Высокая концентрация липидов, холестерола в особенности, вызывает у людей с тяжелым диабетом развитие атеросклероза. Кроме того, дефицит инсулина может быть сопряжен с избытком ЛПОНП. Учитывая вышесказанное, мы выявили действие исследуемого препарата на содержание в крови аллоксан-индуцированных животных общего холестерина, триглицеридов, свободных жирных кислот [19, 20].

Так, содержание холестерина в крови животных, забитых на 10 сутки после индукции диабета, превышает интакт на 13,7%, ЛПНП - на 29,2%, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) - на 59,2%, а свободных жирных кислот (СЖК) - на 51,1%. При этом содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снизилось на 37,7%. После введения животным с аллоксан-индуцированным диабетом в течение 15 дней эуфорбин-3 и глабра эти показатели относительно соответствующих показателей на 10-е сутки после введения аллоксана изменились следующим образом: сахар снизился на 75,9%, концентрация триглицеридов снизилась на 50,4%, холестерина - на 9,0%, ЛПНП - на 19,4%, ЛПОНП - на 17,0%, СЖК - на 41,6%.

Таблица 2

**Показатели эуфорбин-3 и глабра на содержание в крови сахара, холестерина, липидов и жирных кислот на фоне аллоксанового диабета**

состо яние животн ых	сахар Mg/dl	тригл и- цириды Mg/dl	холест ерин Mg/dl	ЛПВ П	ЛПНП	ЛПО НП	СЖК
-------------------------------	----------------	--------------------------------	-------------------------	----------	------	-----------	-----



	интакт n=5	111.8 ±1.46 (108-115)	37.22 ±1.47 (33.-41.8)	51.04±0.97 (48.1-53.7)	14.5±0.49 (13.3-15.9)	28.18±0.73 (26.4-30.7)	7.9±0.50 (6.8-9.5)	8.12 ±1.25 (5.9-12.9)
	Аллоксан. диабет (модель) n=5	526.2 ±3.76 ** (518-539)	130.14±4.21* * (115.7-141.5)	58.04±1.31* * (53.9-61.6)	9.04±0.21 ** (8.4-9.5)	36.4±0.73 ** (34.7-36.8)	12.58 ±0.64 ** (10.6-14.3)	16.6 ±0.83 (13.-18.0) **
	Аллоксан. диабет + глабра) n=5	175.2 ±4.409* (162-187)	76.38 ±1.136* (72.7-79.1)	54.12±0.432** (52.1-55.7)	10.76 ±0.163* (10.2-11.2)	33.48±0.289** (32.8-34.2)	9.9±0.842 *** (7.1-11.6)	13.7 ±0.33 * (12.8-14.5)
	Аллоксан. диабет + эуфорбин-3 n=5	127.2 ±1.2 * (123-130)	64.52 ±0.697 * (62.9-66.7)	52.82±0.412 * (51.7-54.0)	13.06 ±0.44 * (12.3-14.7)	29.34±0.582 * (27.6-31.0)	10.44 ±0.97 *** (7.5-13.3)	9.7±0.152 * (9.3-10.1и)

\*\*- р интакт <0.001; \*- р интакт <0.01; \*\* - p <0.001

Содержание ЛПВП увеличилось на 44,5%, тогда как эти показатели в группе, получавшей эквивалентную инъекцию физиологического раствора натрия хлорида, имела соответственно следующие значения: сахар снизился на 66,7%, концентрация триглицеридов снизилась на 41,3%, холестерина - на 6,8%, ЛПНП - на 8,0%, ЛПОНП - на 21,3%, а СЖК - на 17,2%. Содержание ЛПВП увеличилось на 19,0%, и только на 25 сутки эти показатели стали близки к показателям группы животных, получавших препарат. Таким образом, эуфорбин-3 и глабра контролируемом эксперименте значительно улучшает картину липидного состава крови, особый интерес представляет увеличение содержания антиатерогенных ЛПВП. Данные представлены в табл. 2. Возможно, что снижение уровня триглицеридов обусловлено улучшением компенсации углеводного обмена, что сопровождается подавлением липолиза и снижением печеночной продукции липопротеидов. В наших экспериментах у аллоксан-индуцированных животных активизация ПОЛ в почках сопровождается увеличением концентрации креатинина и мочевой кислоты в крови. Под действием эуфорбин-3 и глабра снижение

## MODERN EDUCATIONAL SYSTEM AND INNOVATIVE TEACHING SOLUTIONS

концентрации ДК и МДА в гомогенатах тканей почек приводит к снижению указанных биохимических параметров, согласно табл. 3, соответственно на 24,7%, 38,8%, тогда как в группе, получавшей плацебо, эти показатели соответственно изменились на 10,5%, 25,1%. Изменения указанных параметров коррелируют с изменениями ПОЛ, и, следовательно, основной причиной улучшения почечных показателей наряду со снижением сахара и холестерина, предположительно является АО действие препарата [18].

Сдвиг метаболических и энзимологических признаков повреждения печени в сторону улучшения под действием препарата (табл. 3) демонстрирует снижение в крови показателей концентрации общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глутаминтрансферазы соответственно на 43,9%, 28,1%, 23,1%, 26,4%, тогда как в группе, получавшей плацебо, эти показатели соответственно были: 22,7%; 19,1%; 14,0%; 19,4%.

Таблица 3

**Влияние эуфорбин-3 и глабра на печеночные и почечные показатели на фоне аллоксанового диабета**

показатель	интактный контроль n=5	аллокс. диабет (модель) n=5	аллокс. диабет + эуфорбин-3 n=5	аллокс. диабет + глабра n=5
общий билирубин mg/dl	0.43±0.01 2 (0.40-0.47)	0.642±0.035 * (0.52-0.72)	0.496±0.017** (0.78-0.85)	0.36±0.013* ** (0.32-0.40)
ALT u/l	63.18±4.1 2 (50.0-72.0)	89.68±3.13* (83.5-99.8)	72.52±1.978** (68.7-78.7)	64.5±5.633* * (49.3-79.1)
AST u/l	244.7±13.18 (222.3-287.9)	323.34±8.09 * (318.2-329.1)	277.96±8.015* * (255.9-301.2)	248.5±8.157 *** (221.0-267.8)
GTP u/l	28.78±0.6 4 (26.5-30.0)	51.08±3.41* (40.3-59.5)	41.18±0.811 • (38.5-42.5)	37.58±0.713 ** (35.4-39.2)
креатинин mg/dl	0.64±0.02 4	0.94±0.024* (0.9-1.0)	0.818±0.0146* **	0.64±0.051* **

	(0.6-0.7)		(0.78-0.85)	(0.5-0.8)
мочевая кислота mg/dl	1.2±0184 (07-1.7)	5.1±0.114* (4.9-5.5)	3.82±0.116*** (3.5-4.1)	3.12±0.169* ** (2.7-3.7)

\*- р интакт  $p < 0.001$ ; \*\*-  $p < 0.01$ ; \*\*\*-  $p < 0.001$  -  $p < 0.05$

Таким образом, результаты исследований фармакологического действия эуфорбин-3 и глабра на патологические изменения у аллоксан-модулированных животных показывают, что препарат:

- а) снижает сахар в крови;
- б) оказывает положительное влияние на липидный обмен;
- в) снижает выраженность оксидативного стресса;
- г) устраняет функциональную недостаточность энзимсимтезирующих звеньев печени, что повышает его антитокическое свойство, оказывая патогенетическое антидиабетическое действие.

Флавоноидный компонент эуфорбин-3 и глабра, обладая АО действием, оказывает мембранстабилизирующее действие, в результате чего чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину повышается, что, по-видимому, и объясняет антидиабетическое действие препарата.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ishankhodjaev T. et al. Study on Effects of Liposomal Quercetin on Biochemical Parameters of the Nigrostriatal System of Rats with Experimentally Induced Neurodegenerative Disease //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – C. 6128-6143.
2. Mukhammadjon M. et al. The effect of ngf on indicators of the antioxidant system in rat brain tissue //Universum: химия и биология. – 2021. – №. 9 (87). – C. 82-86.
3. Saatov T. et al. Antioxidant and hypoglycemic effects of gossitan //Endocrine Abstracts. – Bioscientifica, 2019. – T. 63.
4. Saatov T. et al. Study on hypoglycemic effect of polyphenolic compounds isolated from the Euphorbia L. plants growing in uzbekistan //Endocrine Abstracts. – Bioscientifica, 2020. – T. 70.
5. Saatov T. et al. Correction of oxidative stress in experimental diabetes mellitus by means of natural antioxidants //Endocrine Abstracts. – Bioscientifica, 2021. – T. 73.
6. Irgasheva S. et al. Study on compositions of lipids in tissues of rats with alimentary obesity //Endocrine Abstracts. – Bioscientifica, 2019. – T. 63.
7. Mamadalieva N. I., Mustafakulov M. A., Saatov T. S. The effect of nerve growth factor on indicators of the antioxidant system in rat brain tissue //eurasian union of scientists. series: medical, biological and chemical sciences Учредители: ООО "Логика+". – 2021. – №. 11. – C. 36-40.

**MODERN EDUCATIONAL SYSTEM AND INNOVATIVE TEACHING SOLUTIONS**

8. Saatov T. et al. Study on antioxidant and hypoglycemic effects of natural polyphenols in the experimental diabetes model //Endocrine Abstracts. – Bioscientifica, 2018. – T. 56.
9. Mustafakulov M. et al. Determination of antioxidant properties of l-cysteine in the liver of alloxan diabetes model rats //International Journal of Contemporary Scientific and Technical Research. – 2023. – №. Special Issue. – C. 47-54.
10. Мамадалиева Н. И., Мустафакулов М. А., Саатов Т. С. Влияние фактора нервного роста на показатели антиоксидантной системы в тканях мозга крысы //Environmental Science. – 2021. – Т. 723. – С. 022021.
11. Saatov T. et al. Correction of oxidative stress in experimental diabetes mellitus by means of natural antioxidants //Endocrine Abstracts. – Bioscientifica, 2021. – T. 73.
12. Saatov T. et al. Study on hypoglycemic effect of polyphenolic compounds isolated from the Euphorbia L. plants growing in uzbekistan //Endocrine Abstracts. – Bioscientifica, 2020. – T. 70.
13. Saatov T. et al. Antioxidant and hypoglycemic effects of gossitan //Endocrine Abstracts. – Bioscientifica, 2019. – T. 63.
14. Ishankhodjaev T. et al. Study on Effects of Liposomal Quercetin on Biochemical Parameters of the Nigrostriatal System of Rats with Experimentally Induced Neurodegenerative Disease //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – C. 6128-6143.
15. Saatov T. et al. Neurodegeneration type and severity have linkage with plasma insulin in DM patients //Endocrine Abstracts. – Bioscientifica, 2022. – T. 81.
16. Irgasheva S. va boshqalar. TNF-a gen G308A polimorfizmi: 2-toifa qandli diabet bilan og'igan bemorlarda chastota // Int J Cur Res Rev. – 2020. – T. 2020. – B. 161.
17. Mustafakulov M. et al. Determination of antioxidant properties of l-cysteine in the liver of alloxan diabetes model rats //International Journal of Contemporary Scientific and Technical Research. – 2023. – №. Special Issue. – C. 47-54.
18. Shamansurova Z. et al. Plasma Insulin level have linkage with neurodegeneration in patients with type 2 DM //Physiology. – 2023. – T. 38. – №. S1. – C. 5732129.
19. Mallayeva M., Mustafakulov M. Toksik hepatitda lipidlarning peroksidalnish mahsulotlariga polifenollarning ta'siri //International Journal of scientific and Applied Research. – 2024. – T. 1. – №. 3. – C. 75-78.
20. Uralov A. et al. Building the inflower and realizing seed productivity of A. giganteum regel //E3S Web of Conferences. – EDP Sciences, 2024. – T. 538. – C. 03020.
21. Mustafoqulov M. va boshqalar. MIKROORGANIZMLARDAN INSULINNI GENETIK MUHENDISLIK TEXNOLOGIYASI //Zamonaviy ilmiy va texnik tadqiqotlar xalqaro jurnali. – 2023. – T. 1. – Yo'q. 2. – 4-12-betlar.

