УДК 616.379-008.64

У.А. ЖУМАБАЕВ[1], Р.С. НАЙМАНБАЕВА[1], Н.А. ИБРАГИМОВА[2], Ж.А. ТАГАЕВА[1], О.У. АҒАБЕК[1]
[1]Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави
г.Туркестан, Республика Казахстан
[2]Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова
г.Алматы, Республика Казахстан

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КИСЛОМОЛОЧНОГО БИОПРОДУКТА В СОЧЕТАНИИ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ЭКСТРАКТАМИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ

Установлено выраженное гипогликемическое, антиоксидантное действие кисломолочного биопродукта при экспериментальном аллоксановом диабете, который может быть рекомендован в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа.
Ключевые слова: *кисломолочный биопродукт, сахарный диабет, аллоксан, глюкоза, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита*

Актуальность. Сахарный диабет занял третье место среди болезней, вызывающих инвалидность и летальный исход, и продолжает набирать темпы. По данным этноэкологических исследований сахарный диабет второго типа на ранних стадиях можно вылечить полностью с помощью фитотерапевтических препаратов. Сейчас известно несколько сотен пищевых и лекарственных растений, способных снижать уровень глюкозы в крови. Однако механизм сахаропонижающего влияния лекарственных растений пока не выяснен [1].

Одной из причин сложности ведения больных сахарным диабетом является неудовлетворительная коррекция высокого содержания глюкозы в крови экзогенным инсулином и другими противодиабетическими препаратами, что требует поиска дополнительных путей оптимизации уровня гликемии. Для этой цели часто используют не только лекарственные средства, но и различные природные соединения, для которых показана влияние на углеводный обмен.

Огромное разнообразие растительного материала, необходимость учета его комплексного воздействия, индивидуального подхода к состоянию здоровья страдающего диабетом человека, наличие возможных противопоказаний или осложнений – все это требует тщательной проверки сначала в модельных опытах. Итак, чрезвычайно актуальным является поиск и доклинические испытания растительного материала с последующими клиническими исследованиями для создания обоснованных рекомендаций для фармакологической промышленности.

В кисломолочных продуктах многие из питательных веществ молока становятся более доступными: так протеолитические ферменты молочной микрофлоры, частично расщепляют белки, что увеличивает полноту и скорость их усвоения [2,3]. Сывороточные молочные белки верблюжьего молока считаются биологически активными веществами и некоторые из них обладают антиканцерогенными, антиоксидантными и иммунностимулирующими свойствами [4-7].

Наиболее перспективным направлением для включения в рацион подсластителей в качестве заменителя сахара является использование – продукции переработки растения стевии (Stevia Rebaudiana Bertoni), естественного подсластителя неуглеводной природы, обладающего уникальными лечебно-профилактическими и оздоровительными свойствами. [8].

На основе вышеизложенного, на сегодняшний день, актуальными являются: исследования, разработка и создание нового кисломолочного биопрепарата, в сочетании с лекарственными экстрактами, являющийся в будущем уникальным лечебно-профилактическим биопрепаратом, не имеющих аналогов в мировой молочной и фармацевтической промышленностях.

В связи с этим разработан новый многокомпонентный кисломолочный биопродукт «Инуллакт-Фито» (условное название) предназначенное для профилактики и лечения сахарного диабета 2 типа.

Материалы и методы:

Эксперимент проводили на половозрелых на 36 крысах массой 180-210 гр. обоего пола, выращенные в виварии при стандартном рационе в Научно-исследовательском институте фундаментальной и прикладной медицины имени Б.Атчабарова Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова. Контрольные животные выращивались при обычном пищевом режиме, без введения аллоксана. Содержание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» [9].

Индукцию диабета у исследуемых животных вызывали введением внутрибрюшинно 5% раствора аллоксана моногидрата (АЛ) из расчета 100мг/ кг веса животного в 0,9% растворе NaCI [10]. Все лабораторные животные предварительно голодали в течение 24 ч, при этом доступ к воде не был ограничен. Кисломолочный биопродукт «Инуллакт-Фито» вводили внутрижелудочно в экспериментально-терапевтической дозе 5000 мг/кг 1 раз в день в течение всего эксперимента. Показатели группы животных получавших биойогурт «Инуллакт-Фито» сравнивали с группой животных получавших водный раствор сахароснижающих лекарственных экстрактов (ССЛЭ). Исследования проводили через 7, 14 и 28 суток от начала введения аллоксана. Уровень глюкозы в крови определялось глюкометром Bionime Rightest GM300. Также в сыворотке крови стандартными биохимическими методами исследовали показатели липидного и азотистого обмена с использованием набора реактивов «Лахема» (Чехия). Активность каталазы сыворотки крови определяли по методу М.А.Королюка и соавт. [11], содержание малонового диальдегида в сыворотке крови – по методу Л.И.Андреевой [12]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Результаты.

Известно, что в патогенезе сахарного диабета одним из ключевых звеньев является активация процессов свободнорадикального окисления: происходит дисбаланс между прооксидантами и антиокислителями, приводящий к избытку свободных радикалов и накоплению продуктов свободно-радикального окисления. Постоянный фон нарушенного прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме при сахарном диабете является одной из причин гибели ß-клеток поджелудочной железы и структурно функциональных единиц других органов, что обусловливает развитие полиорганной недостаточности [13].

Механизм диабетогенного действия аллоксана также связывают с его повреждающим действием посредством образования свободных радикалов. В частности показано, что аллоксан, депонирующийся в ß-клетках вследствие его взаимодействия с цинком, генерирует образование O_2^-, OH^-, H_2O_2. Образовавшиеся свободные радикалы и перекись вступают в цепную реакцию взаимодействия с молекулами жирных кислот клеточных мембран, разрушая их [14]. Естественным следствием снижения физиологического действия инсулина, обусловленного его дефицитом вследствие разрушения большого количества ß-клеток поджелудочной железы, является гипергликемия.

Как следует из табл.1, введение аллоксана экспериментальным крысам сопровождается значительным повышением уровня глюкозы в крови, повышением содержания холестерина, креатинина и мочевины в сыворотке крови, что свидетельствует о нарушении углеводного и липидного обмена, а также о снижении функционального состояния печени и почек.

Курсовое введение экспериментальным крысам с аллоксановым диабетом «Инуллакт-Фито» сопровождалось нормализацией углеводного обмена. В частности, к 7-м суткам наблюдения содержание глюкозы в крови под действием испытуемого биопродукта снижалось на 41 %, концентрация холестерина в сыворотке крови снижалась на 90 %, мочевины – на 59 %, креатинина – на 34 %, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – на 15%, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – на 15%. К 14-м суткам наблюдения тенденция к нормализации биохимических показателей крови сохранялась. Так, содержание глюкозы в крови снижалось по сравнению с показателями в контроле на 23%, также наблюдалась нормализация липидного обмена при экспериментальном сахарном диабете у крыс. К 28-м суткам наблюдения содержание глюкозы в крови под действием испытуемого биопродукта по сравнению с контрольной группой снижалось на 41 %, концентрация холестерина в сыворотке крови снижалась на 76 %, мочевины – на 11 %, креатинина – на 7 %, АЛТ – на 8%, АСТ – на 2%.

Таблица 1 – Влияние сахароснижающих лекарственных экстрактов и «Инуллакт-Фито» на биохимические показатели крови при аллоксановом диабете у экспериментальных крыс

Показатели	Группы животных (n=36)			
	Интактная	Контрольная (аллоксан)	Аллоксан+ ССЛЭ	АЛ+Инуллакт-Фито
7 день				
Глюкоза, мМ/л	6,01 ± 0,33	9,63 ± 0,10*	8,2 ± 0,09	6,81 ± 0,58*
АЛТ, мЕ/л	131,3±42,5	191,1±79,2	170,0±30,2	162,4±12,6
АСТ, мЕ/л	618,5±179,0	1076,6±446,5	936,6±93,2	915,1±102,3
Холестерин,мМ/л	0,63±0,03	2,73±0,14	1,45±0,06	1,43±0,16
Мочевина, мМ/л	4,43±0,07	12,63±1,09	6,92±0,68	7,91±0,65
Креатинин, мМ/л	73,15± 1,22	173,27±9,50	113,17±7,45	129,02±5,20
14 день				
Глюкоза, мМ/л	6,01 ± 0,33	12,40 ± 0,14*	9,92 ± 0,09*	8,06 ± 0,08*
АЛТ, мЕ/л	131,3±42,5	175,2±69,6	154,7±29,3	142,9±11,2
АСТ, мЕ/л	618,5±179,0	966,0±444,6	852,3±86,1	814,4±98,6
Холестерин,мМ/л	0,63±0,03	2,36±,25	1,30±0,2	1,38±0,11
Мочевина, мМ/л	4,43±0,07	10,65±1,7	4,53±0,36	5,42±0,7
Креатинин, мМ/л	73,15± 1,22	149,35±7,60	92,6±5,3	86,36±4,83
28 день				
Глюкоза, мМ/л	6,48±0,64	21,9 ± 0,22	13,9 ± 0,14	9,85 ± 0,10
АЛТ, мЕ/л	131,3±42,5	171,3±100,3	143,8±22,9	132,8±9,6
АСТ, мЕ/л	618,5±179,0	778,6±375,9	801,1±92,3	757,3±80,6
Холестерин,мМ/л	0,63±0,03	1,99± 0,67	1,15± 0,13*	1,13± 0,08*
Мочевина, мМ/л	4,43±0,07	8,90± 0,53	3,56± 0,15*	3,18± 0,18*
Креатинин, мМ/л	73,15± 1,22	130,16± 8,50	83,80± 4,50*	77,60± 4,12*
Примечание - *p<0,05 - здесь и далее разница достоверна по сравнению с контрольной группой				

В таблице 2 представлены данные, характеризующие влияние «Инуллакт-Фито» на состояние показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты в условиях повреждения поджелудочной железы. Как видно из таблицы 2, введение указанного диабетогена обусловило развитие «окислительного стресса», характеризующегося как увеличением интенсивности ПОЛ, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня малоновога диальдегида (МДА), так и снижение активности антиоксидантной защиты – наблюдалось достоверное угнетение активности каталазы.

Таблица 2 – Влияние сахароснижающих лекарственных экстрактов и «Инуллакт-Фито» на процессы ПОЛ и активность каталазы крови при аллоксановом диабете у экспериментальных крыс

Показатели	Группы животных (n=36)			
	Интактная	Контрольная (аллоксан)	Аллоксан+ ССЛЭ	АЛ+ШУБАТ+ССЛЭ

7 день				
МДА, мкМ/мл мин	2,70 ± 0,10	6,72 ± 0,33*	5,72 ± 0,48	5,02 ± 0,52*
Каталаза, мкат/л	21,32±2,01	14,00 ± 1,32*	16,52 ± 1,63	18,2 ± 1,81*
14 день				
МДА, мкМ/мл мин	3,27 ± 0,15	10,28 ± 0,11*	7,92 ± 0,65*	5,65 ± 0,55*
Каталаза, мкат/л	21,32±2,01	12,01 ± 0,80*	15,41 ± 1,54	18,62 ± 1,81*
28 день				
МДА, мкМ/мл мин	3,85 ± 0,40	15,4 ± 0,16	8,47 ± 0,84	6,16 ± 0,62
Каталаза, мкат/л	21,35 ± 2,01	9,6 ± 0,85	13,2 ± 0,13	17,08 ± 0,2
Примечание - *p<0,05 - здесь и далее разница достоверна по сравнению с контрольной группой				

Так, при аллоксановом диабете у экспериментальных крыс на 7-и сутки в сыворотке крови значительно возрастает содержание малонового диальдегида – в 2,4 раза,. К 14-м суткам после введения аллоксана содержание продуктов пероксидации липидов в крови животных с аллоксановым диабетом повышается, содержание малонового диальдегида в 3,1 раза, к 28 суткам в 4 раза по сравнению с показателями у животных интактной группы. Наряду с активацией процессов пероксидации липидов при аллоксановом диабете у крыс отмечается снижение антиоксидантной защиты организма. В частности, выявляется сниженная каталазная активность сыворотки крови у животных контрольной группы к 7-м суткам наблюдения в 1,5 раза, к 14-м суткам – 1,7 раза, к 28 суткам в 2,2 раза.
Применение «Инуллакт-Фито» привело к существенному улучшению состояния всех изученных показателей. В частности, содержание МДА в сыворотке крови через 7 суток снижалось в 1,8 раза по сравнению с контролем. При введении животным «Инуллакт-Фито» активность каталазы крови повышалась соответственно срокам наблюдения на 1,4 и 1,3 раза по сравнению с показателями в контроле.
Как видно из таблиц 1 и 2, при исследовании биохимических показателей и антиоксидантных свойств кисломолочного биопродукта «Инуллакт-Фито» установлено наиболее положительное влияние на показатели активности антиоксидантной защиты и биохимических показателей организма у экспериментальных животных при аллоксановом диабете по сравнению ССЛЭ.

Обсуждение и заключение.

Таким образом, установленное фармакотерапевтическое действие «Инуллакт-Фито» на параметры, характеризующие течение экспериментального диабета, обусловлено его гипогликемическим и антиоксидантными свойствами и зависит от комплексного воздействия входящих в него биологически активных веществ. Полученные данные позволяют считать целесообразным применение «Инуллакт-Фито» в комплексной терапии диабета 2 типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Мищенко Л. Т., Дунич А. А., Весельский С. П., Середа А. В. Сахаропонижающее действие экстрактов лекарственных растений и их сборов при аллоксан-индуцированном сахарном диабете // Вісник Луганського Національного університету імені Тараса Шевченка.- Луганск: 2012.- № 17 (252).- С.109-115.
2 Банникова А.А. и др. Микробиологические основы молочного производства. – М.: Агропромиздат, 1987. – 400 с.
3 Инструкция по приготовлению и применению заквасок для кисломолочных продуктов на предприятиях молочной промышленности. – М.: ВНИМИ, 1993. – 59 с.
4 Rao M. B., Gupta R. C. & Dastur N. N. Camel's milk and milk products // Indian Journal of Dairy Science. – 1970. - V. 23. – P. 71-78.
5 Farah Z. Composition and characteristics of camel milk // J. Dairy Res. - 1993. - №60. - P. 603-626.
6 Мусаев З.М., Тореханов А.А. Верблюдоводство Казахстана: тенденции и проблемы развития // Вестник с/х науки Казахстана. - 2006.- №11.- С. 54-58.
7 Ручкина Г.А., Вахитова Р.З. Верблюдоводство: учебное пособие для студ. вузов. - Костанай: ТОО «Костанайполиграфия», 2008. - 142 с.
8 Красина И.Б., Ходус Н.В. Технологии и продукты здорового питания // Успехи современного естествознания. – 2004. - № 9. - С. 92-93.
9 Об утверждении Правил проведения доклинических исследований, требования к доклиническим базам. Приказ министра здравоохранения и социального развития РК от 29 мая 2015 года №415
10 Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых пероральных гипогликемических фармакологических веществ // Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств. – М.: 1986. – Ч. 6. – С. 101-106.
11 Н.Т. Старковой Клиническая эндокринология. – М.: 1991. – 512 с.
12 Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. - 1988. - № 11. - С. 41-43.
13 Биличенко С.В., Саватаева-Любимова Т.Н., Коваленко А.Л., Саватаев А.В. Эффективность цитофлавина в терапии экспериментального диабета различного генеза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. – 2006. -№1. – С. 137-139.
14 Бобырева Л.Е. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий // Экспериментальная и клиническая фармакология – 1988. - №1. – С. 74-80.

У.А. ЖУМАБАЕВ, Р.С. НАЙМАНБАЕВА, Л.А. ИБРАГИМОВА, Ж.А. ТАГАЕВА, О.А.АҒАБЕК
Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті
Түркістан қ., Қазақстан Республикасы
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ТӘЖІРИБЕЛІК ДИАБЕТ КЕЗІНДЕГІ ДӘРІЛІК СЫҒЫНДЫЛАРМЕН ҮЙЛЕСКЕН ҚЫШҚЫЛДЫ СҮТ ӨНІМІНІҢ ФАРМАКОТЕРАПИЯЛЫҚ ӘСЕРІ

Түйін: Тәжірибелік аллоксанды диабет кезінде қышқылды сүт биоөнімінің гипогликемиялық, антиоксиданттық әсерлері анықталып 2 типті қантты диабетті кешенді емдеу мақсатында ұсынуға болатындығы айқындалды.
Түйінді сөздер: қышқылды сүт биоөнімі,, қант диабеті, аллоксан, глюкоза, липидтердің асқын тотығы, антиоксиданттық қорғаныс

U.A. ZHUMABAYEV, R.S. NAIMANBAYEVA, L.A. IBRAGIMOVA, ZH.A. TAGAYEVA, O.U.AGABEK
International Kazakh-Turkish University named after Ahmed Yasavi
Turkestan, Kazakhstan
Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Almaty, Kazakhstan

PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY FERMENTED MILK IN COMBINATION WITH DRUG EXTRACTS BIOPRODUCTS IN EXPERIMENTAL DIABETES

Resume: Established pronounced hypoglycemic, antioxidant effect of fermented milk bioproduct in experimental alloxan diabetes, which can be recommended in complex therapy of diabetes mellitus type II.
Keyword: fermented milk bioproduct, diabetes mellitus, alloxan, glucose, lipid peroxidation, antioxidant protection