

## ОЦЕНКА ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ

В. Н. Сыров, Н. Х. Юлдашева, Ф. Р. Эгамова, Г. И. Исмаилова,  
Н. Д. Абдуллаев, З. А. Хушбактова<sup>1</sup>

Фитоэкдистероиды:  $\alpha$ -экдизон, 2-дезоксид- $\alpha$ -экдизон, 2-дезоксидэкдистерон, выделенные из *Silene praemixta*, интегристерон А, экдистерон, выделенные из *Rhaponticum carthamoides*, 22-ацетилциастерон, туркестерон, выделенные из *Ajuga turkestanica*, в опытах на интактных крысах-самцах проявили гипогликемическое действие. Наиболее эффективные из них экдистерон и туркестерон оказывали также выраженное сахароснижающее действие у животных с гипергликемиями, вызванными введением глюкозы, адреналина и аллоксана.

**Ключевые слова:** фитоэкдистероиды, неробол, гипогликемическое действие, ферменты углеводного метаболизма

### ВВЕДЕНИЕ

Фитоэкдистероиды в настоящее время рассматриваются как эффективные стимуляторы белоксинтезирующих процессов в организме высших животных и человека, отдельные представители которых лишь в незначительной степени по выраженности своего анаболического действия уступают стероидным анаболическим препаратам [12, 15]. Однако, принципиально отличаясь по механизму регуляции процессов белкового синтеза у млекопитающих от стераноболов [16], отсутствию специфических гормональных эффектов, характерных для этих препаратов [12], они представляли значительный интерес для использования в различных областях клинической и спортивной медицины. В результате на основе некоторых из них разработаны препараты (экдистен, аюстан) и биологически-активные добавки (экдистен плюс, эксумид), нашедшие применение не только при патологических состояниях, сопровождающихся ослаблением белкового синтеза, но и в качестве адаптогенных, актопротекторных и иммуномодулирующих средств [17, 18].

Продолжая исследования фитоэкдистероидов, в настоящей работе проанализировали их влияние на углеводный обмен. С одной стороны, он наиболее тесно сопряжен в организме с белковым метаболизмом, а с другой — имеется достаточное количество наблюдений, что большинство анаболически активных средств (особенно стераноболов) оказывают на него значительное влияние [2, 22, 24].

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

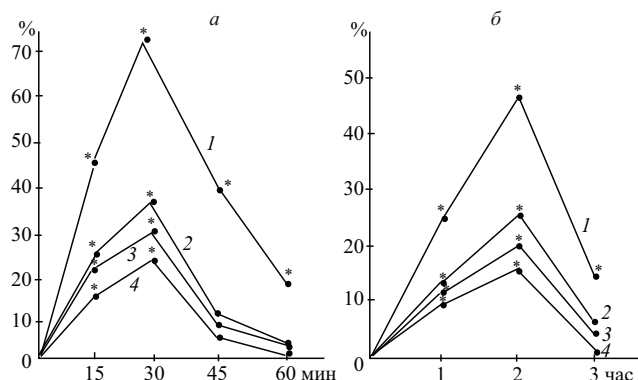
Изучению подверглись фитоэкдистероиды:  $\alpha$ -экдизон, 2-дезоксид- $\alpha$ -экдизон, 2-дезоксидэкдистерон, выделенные из *Silene praemixta* M. Pop [10, 11], интегристерон А, экдистерон, выделенные из *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin [1], 22-ацетилциастерон,

туркестерон, выделенные из *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig [19, 20]. Использовали крыс-самцов массой 180–200 г как интактных, так и с гипергликемией, вызванной введением глюкозы (3000 мг/кг внутривенно), адреналина (0,25 мг/кг подкожно), аллоксана (150 мг/кг подкожно). Фитоэкдистероиды вводили через зонд в желудок в дозе 5 мг/кг (в случае плохой растворимости их вводили в виде водной эмульсии с аравийской камедью). Контрольные животные получали эквивалентное количество воды или эмульсии, соответственно. В зависимости от цели эксперимента фитоэкдистероиды вводили однократно либо многократно (указано в тексте статьи). Сахар в крови, взятой из хвостовой вены, определяли при помощи ортолуидинового реактива [3]. Содержание в печени гликогена определяли по [26], молочной и пировиноградной кислот (МК и ПВК), как описано в [4]. На основании полученных данных рассчитывали окислительно-восстановительный потенциал системы МК – ПВК [9]. Кроме того, в печени определяли активность лактат- и малатдегидрогеназы [7], цитохром-с-оксидазы [25], гликогенфосфорилазы [23] и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [8]. Во всех случаях для сравнения конечного гипогликемического эффекта использовали стероидный анаболический препарат неробол “Gedeon Richter”, а в отдельных экспериментах гипогликемическое средство глибенкламид [6]. Эти препараты вводили аналогично фитоэкдистероидам в дозах 10 и 5 мг/кг соответственно. Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показали, что исследуемые фитоэкдистероиды обладают определенным гипогликемическим действием, которое, как и у анаболически-активных препаратов [22, 27], зависело от выраженности их анаболизующего влияния на организм в целом (табл. 1).

<sup>1</sup> Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан, Ташкент, 100170, пр. Х. Абдуллаева, 77.



Влияние экдистерона, туркестерона и неробола на уровень сахара в крови у крыс после введения им глюкозы (а) и адреналина (б) в % к исходному,  $n = 6$ .

1 — контроль, 2 — экдистерон, 3 — неробол, 4 — туркестерон. \* — достоверность к исходному уровню ( $p < 0,05$ ).

Так,  $\alpha$ -экдизон и 2-дезоксид- $\alpha$ -экдизон, являющиеся слабыми стимуляторами биосинтеза белка [12, 15], проявляли слабую гипогликемическую активность. Их эффект после недельного введения составлял только 8,1 и 6,9 % (по отношению к исходному уровню). В ряду соединений: 2-дезоксидэкдистерон, интегристерон А, 22-ацетилциастерон, характеризующихся большей анаболической активностью [12, 15], гипогликемический эффект составлял 11,3, 11,7 и 14,2 %. Экдистерон и особенно туркестерон, приближающиеся в опытах на интактных животных по анаболическому эффекту к нероболу [12, 15], проявляли и наиболее выраженное гипогликемическое действие, понижая уровень глюкозы в крови на 15,1 – 19,2 % ( $p < 0,05$ ). Неробол в этом случае понизил сахар в крови на 16,2 % (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная гипогликемическая активность фитоэкдистероидов и неробола ( $M \pm m$ ,  $n = 10$ )

Условия эксперимента	Глюкоза сыворотки крови, мг %		
	исходные значения	через 7 дней введения препаратов	эффект, %
Интактные животные	96,5 ± 2,6	95,8 ± 2,0	– 1,4
$\alpha$ -Экдизон	104,6 ± 3,7	96,2 ± 1,8	– 8,1
2-Дезокси- $\alpha$ -экдизон	104,5 ± 4,8	97,3 ± 1,8	– 6,9
2-Дезоксиэкдистерон	99,9 ± 3,3	88,6 ± 2,1*	– 11,3
Интегристерон А	102,2 ± 3,3	90,3 ± 2,0*	– 11,7
Экдистерон	101,9 ± 2,1	86,6 ± 2,1*	– 15,1
22-Ацетилциастерон	97,8 ± 3,2	84,0 ± 3,1*	– 14,2
Туркестерон	99,1 ± 2,8	79,3 ± 3,1*	– 19,9
Неробол	97,7 ± 3,6	81,9 ± 3,3*	– 16,2

Примечание. \* — достоверность различий по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ).

Способность фитоэкдистероидов (как и стеранаболов) оказывать гипогликемическое действие проявлялась более четко на животных с различными гипергликемическими состояниями. Из рисунка (а) видно, что введение фитоэкдистероидов (в последующих опытах использовали только наиболее активные соединения — экдистерон и туркестерон) однократно за 2,5 часа до инъекции глюкозы препятствовало резкому, как в контроле, повышению сахара в крови. Особенно значимой разница между содержанием сахара в крови контрольных и опытных животных была видна на пике гипергликемии (через 30 мин после введения глюкозы) и составляла в случае введения экдистерона 35 %, туркестерона — 49 % ( $p < 0,05$ ), неробола — 43 %. Сходные данные были получены на модели адреналиновой гипергликемии (рисунк, б).

Важным с практической точки зрения ввиду перспективы использования фитоэкдистероидов (созданных на их основе препаратов) в качестве средств, нормализующих состояние углеводного обмена, было выявление их высокой активности у аллоксан-диабетических животных (взяты в опыт через 21 день после введения аллоксана).

Как видно из табл. 2, экдистерон и туркестерон (как и неробол) при введении в течение 7 дней способствуют понижению сахара в крови крыс в принципе независимо от его исходного состояния. Хотя нужно отметить, что их эффект у крыс с исходным уровнем гликемии до 400 мг % несколько ослабевал. Однако это не идет в сравнение с действием гипогликемического средства глибенкламида. Его эффект в группе крыс с исходным уровнем сахара в крови в пределах 150 мг % составлял 47,4 %, т.е. был значительно больше чем у экдистероидов и неробола, на крысах с исходным уровнем до 250 мг % — 22,4 %, на крысах с уровнем сахара, доходящим до 400 мг %, эффект глибенкламида составлял 10 % и был статистически недостоверен.

Последнее обстоятельство объясняется быстро наступающим под действием глибенкламида (в отличие от исследуемых веществ) функциональным истощением поджелудочной железы, так как механизм его действия связан, главным образом, со стимуляцией  $\beta$ -клеток этой структуры, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина [6]. Что касается механизма гипогликемического действия фитоэкдистероидов (отчасти и неробола), то нами уже высказывалось мнение, что их сахароснижающее действие может проявляться вне связи с усилением секреции инсулина, а обуславливаться активизирующим влиянием этих соединений на биосинтез ферментов, регулирующих потребление глюкозы тканями и участвующих в реализации инсулинового стимула [5]. Полученные при проведении настоящей работы данные служат тому подтверждением. Так, гипогликемический эффект фитоэкдистероидов и неробола во многом определяется более интенсивным использованием глюкозы как энергетического субстрата, о чем свиде-

тельствовали характерные изменения в содержании продуктов ее расщепления в печени: количество МК снижалось на 25,1, 36,4 и 24,9 % ( $p < 0,05$ ), а количество ПВК, напротив, возрастало на 18,2, 22 ( $p < 0,05$ ) и 7,6 % соответственно. Тот факт, что ОВП МК/ПВК возрастал на 5,9; 8,2 и 4,6 мВ, указывал на усиление под действием этих соединений аэробного пути превращения углеводов. Параллельные эксперименты показали, что активность некоторых участвующих в названных процессах ферментов заметно возрастает. Так, под действием эрдистерона активность лактатдегидрогеназы увеличивалась на 22,4 %, под действием туркестерона — на 26,5 % и под действием неробола — на 23 %. Активность лактатдегидрогеназы при этом возрастала на 34,2; 52,6 и 42,4 %, цитохром-с-оксидазы — на 16,4; 18,2 и 16,8 % (все изменения достоверны при  $p < 0,05$ ).

С другой стороны, гипогликемическое действие исследуемых соединений, по-видимому, могло определяться и частичным направлением глюкозы на синтез гликогена. В этих же экспериментах выявлено, что в печени крыс, получавших эрдистерон, туркестерон и неробол, содержание гликогена составляло  $2680 \pm 134$ ,  $2710 \pm 157$  и  $2521 \pm 162$  мг %, что соответственно было выше, чем в контроле ( $2018 \pm 196$ ) на 32,8; 34,3 ( $p < 0,05$ ) и 24,9 ( $p > 0,05$ ) процентов.

Это обстоятельство также находило свое объяснение с позиции активации фитоэрдистероидами и нероболом биосинтеза необходимых для ускоренного течения гликогенобразующих реакций ферментных систем. Известно, что в аналогичной ситуации действие анаболически-активных средств прекращается, если животным вводили ингибиторы белкового синтеза — актиномицин Д или пурамицил [21, 28]. Вместе с тем, говоря о выявленной способности фитоэрдистероидов и неробола повышать содержание гликогена в печени, важно отметить, что описанная картина у животных, получавших эти соединения, наблюдалась только при их содержании в обычных условиях вивария со свободным доступом к потребляемой пище. В случае прекращения поступления в организм пластического материала извне (если крысы, получавшие на протяжении 7 дней эрдистерон, туркестерон или неробол, не-

посредственно перед экспериментом в течение 18 ч голодали), усиление потребления глюкозы тканями сопровождалось резким уменьшением фонда резервных углеводов в печени. Так, если содержание гликогена в этом органе у интактных животных в условиях данной серии опытов составляло  $2100 \pm 204$  мг %, а у контрольных (голодных) крыс —  $980 \pm 86$  мг %, то у голодных крыс, предварительно получавших эрдистерон и туркестерон, его содержание составляло  $590 \pm 82$  и  $440 \pm 76$  мг %, а у получавших неробол —  $390$  мг % (на 39,8; 55,1 и 60,2 % ниже контрольного уровня,  $p < 0,05$ ). В этой ситуации выявлялось и повышение на 28,4 – 36,8 % ( $p < 0,05$ ) активности печеночной гликогенфосфорилазы.

Исходя из выдвигаемого нами постулата о неспецифической стимуляции фитоэрдистероидами биосинтеза белка в организме позвоночных [13], сложно предполагать, что их влияние на углеводный обмен опосредуется иницированием (как в случае со стеранаболом [2, 22, 27]) синтеза на каждом конкретном этапе специализированных ферментных систем, определяющих ход тех или иных реакций обмена глюкозы и других энергосубстратов. В данном случае, скорее всего, они, как вещества с выраженной адаптогенной активностью [14], активизируют уже начавшийся биосинтез ферментов углеводного метаболизма, вызванный собственным регуляторно-приспособительным механизмом в ответ на возникающую вполне определенную ситуацию, хотя в результате конечный эффект этих классов соединений одинаков (реже — примерно одинаковое понижение уровня сахара в крови). Сходство в конечном результате действия эрдистероидов и неробола, как стимуляторов белкового синтеза можно найти в описываемой ситуации и в факте повышения под их влиянием активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Под действием эрдистерона, туркестерона и неробола активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы повышалась на 42,4; 46,8 и 55,2 % ( $p < 0,05$ ), что указывает на возрастание в этом случае роли пентозо-фосфатного цикла в превращении углеводов. Этот цикл не играет существенной роли в продукции энергии, однако, в условиях стимуляции фитоэрдистероидами и, особенно, нероболом белково-анаболических

Таблица 2. Влияние фитоэрдистероидов, неробола и манинила на уровень сахара в крови у крыс с аллоксановым диабетом ( $M \pm m$ ,  $n = 6 - 8$ )

Условия эксперимента	Группа I		Группа II		Группа III	
	исходные значения	через 7 дней	исходные значения	через 7 дней	исходные значения	через 7 дней
Контроль	$154 \pm 8,3$	$157 \pm 7,3$	$239 \pm 12,3$	$248 \pm 27,3$	$388 \pm 16,3$	$368 \pm 10,4$
Эрдистерон	$158 \pm 9,4$	$109 \pm 5,4^*$	$245 \pm 14,5$	$176 \pm 10,2^*$	$413 \pm 19,6$	$318 \pm 25,9^*$
Туркестерон	$159 \pm 6,8$	$98,0 \pm 6,6^*$	$226 \pm 11,1$	$152 \pm 8,1^*$	$352 \pm 20,6$	$266 \pm 22,7^*$
Неробол	$150 \pm 8,1$	$98,0 \pm 5,6^*$	$240 \pm 14,6$	$168 \pm 16,3^*$	$389 \pm 28,7$	$279 \pm 20,1^*$
Манинил	$156 \pm 7,2$	$82,0 \pm 4,2^*$	$250 \pm 15,4$	$194 \pm 10,2^*$	$360 \pm 22,4$	$324 \pm 20,6$

**Примечание.** В группе I подобраны животные с уровнем сахара в крови в пределах 150 мг %, в группе II — до 250 мг %, в группе III — до 400 мг %.  
\* — достоверность различий по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ).

процессов, он важен с точки зрения генерации пентозофосфатов для синтеза нуклеиновых кислот и обеспечения продукции НАДФ·Н<sub>2</sub>, необходимого для многих реакций восстановления и гидроксирования, интенсивно протекающих в этот момент в организме.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования уже разработанных лекарственных препаратов и биологически активных добавок, содержащих фитоекдистероиды для нормализации углеводного обмена в организме и о перспективности разработки на их основе новых эффективных средств с потенциальной гипогликемической активностью.

## ВЫВОДЫ

1. Введение фитоекдистероидов, обладающих выраженной белоксинтезирующей активностью (экдистерон, туркестерон) в организм животных сопровождается, как и в случае введения стеранабола (неробол), гипогликемическим эффектом.

2. Сахароснижающее действие соединений этих двух классов в определенной степени является отражением их активирующего влияния (опосредованного в случае фитоекдистероидов и специфического в случае стеранаболов) на течение всех ферментных реакций углеводного метаболизма, суть которых сводится к более интенсивному потреблению глюкозы крови для энергетического обеспечения стимулируемых ими белково-анаболических процессов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. У. А. Балтаев, Н. К. Абубакиров, *Химия природн. соед.*, № 5, 681 – 684 (1987).
2. А. С. Ефимов, П. М. Карабун, *Тер. арх.*, № 10, 90 – 94 (1972).
3. А. В. Каракашов, Е. П. Вичев, *Микрометоды в клинической лаборатории*, Медицина и физкультура, София (1968).
4. В. С. Камышников, *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*, МЕД пресс-информ, Москва (2009).
5. М. И. Косовский, В. Н. Сыров, М. М. Мирахмедов и др., *Пробл. эндокринолог.*, № 5, 77 – 81 (1989).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА “Новая волна”, Москва (2008).

7. М. Д. Подильчак, *Клиническая энзимология*, “Здоров’я”, Киев (1967), сс. 72 – 83.
8. А. А. Покровский (ред.), *Биохимические методы исследования в клинике*, Медицина, Москва (1969), сс. 153 – 156.
9. М. Е. Райскина, Н. А. Онищенко, Б. М. Шаргородский и др., *Методы прижизненного исследования метаболизма сердца*, Медицина, Москва (1970).
10. З. Саатов, Б. З. Усманов, Н. К. Абубакиров, *Хим. природн. соед.*, № 6, 793 – 797 (1979).
11. З. Саатов, М. Б. Горовиц, Н. Д. Абдуллаев и др., *Хим. природн. соед.*, № 1, 60 – 62 (1985).
12. В. Н. Сыров, *Хим.-фарм. журн.*, **34**(4), 31 – 34 (2000).
13. В. Н. Сыров, *Биол. науки*, № 11, 16 – 20 (1984).
14. В. Н. Сыров, *Докл. АН РУз*, № 11, 61 – 64 (1996).
15. В. Н. Сыров, З. Саатов, Ш. Ш. Сагдуллаев, А. У. Маматханов, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(12), 23 – 27 (2001).
16. В. Н. Сыров, А. Г. Курмуков, А. Д. Сахибов, *Вопр. мед. химии*, **24**(4), 456 – 460 (1978).
17. В. Н. Сыров, *VII Всероссийская конференция “Химия и медицина”*, ОРХИМЕД-2009, Тезисы докладов, Гилем, Уфа (2009), с. 24.
18. В. Н. Сыров, *Международная научно-практическая конференция “Проблемы совершенствования системы подготовки высококвалифицированных спортсменов к олимпийским играм”*, Тезисы докладов, Ташкент (2006), сс. 157 – 159.
19. Б. З. Усманов, М. Б. Горовиц, Н. К. Абубакиров, *Хим. природн. соед.*, № 4, 466 – 470 (1975).
20. Б. З. Усманов, Я. В. Рашкес, Н. К. Абубакиров, *Хим. природн. соед.*, № 2, 215 – 219 (1978).
21. A. Arvill, *Acta endocrinol.*, Suppl. **56**(122), 1 – 14 (1967).
22. J. Cahn, M. Boucher, *Ann. Endocrinol. (Paris)*, **14**(4), 532 – 537 (1963).
23. W. H. Glinsmann, E. P. Hern, A. Lynch, *Amer. J. Physiol.*, **216**(4), 698 – 708 (1969).
24. W. R. Kliczko, J. N. Tirkina, I. N. Michajlowa, *Endocrinol. Pol.*, **21**, 383 – 392 (1970).
25. K. Kowalewski, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **113**(2), 310 – 312 (1963).
26. S. Lo, J. C. Russell, A. W. Taylor, *J. Appl. Physiol.*, **28**(2), 234 – 236 (1970).
27. L. Minetti, G. F. Meloni, N. Cova, *Arch. Studio Fisiopatol. e Clin. Ricambio*, **22**(3), 424 – 428 (1958).
28. R. L. Singual, D. J. Wang, G. M. Iding, *Life Sci.*, **7**(10), 485 – 488 (1968).

Поступила 31.10.11

## ESTIMATION OF THE HYPOGLYCEMIC EFFECT OF PHYTOECDYSTEROIDS

V. N. Syrov, N. Kh. Yuldasheva, F. R. Egamova, G. I. Ismailova, N. D. Abdullaev, and Z. A. Khushbaktova\*

Yunusov Institute of Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, prosp. Abdullaeva 77, Tashkent, 700170, Uzbekistan

\* e-mail: zainab@icps.org.uz

A series of phytoecdysteroids, including  $\alpha$ -ecdysone, 2-deoxy- $\alpha$ -ecdysone, and 2-deoxyecdysterone isolated from *Silene praemixta*, integristerone A and ecdysterone isolated from *Rhaponticum carthamoides* and 22-acetylcysterone and turkesterone isolated from *Ajuga turkestanica*, exhibit a pronounced hypoglycemic effect in experiments on intact male rats. The most active compounds—ecdysterone and turkesterone—also produce an expressed hypoglycemic effect in animals with model hyperglycemia induced by the administration of glucose, adrenalin and alloxan. Phytoecdysteroids are substances possessing protein-anabolic activity and are somewhat similar to steranobols in this aspect. Phytoecdysteroids exhibit unidirectional effect and are well comparable with steranabol action on the carbohydrate metabolism.

**Key words:** Phytoecdysteroids, nerobol, hypoglycemic effect, carbohydrate metabolism enzymes