

### ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ *CITRULLUS COLOCYNTHIS* (L.) SHRAD.

**Ключові слова:** цукровий діабет, фітотерапія цукрового діабету, алоксановий цукровий діабет, *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad., гіпоглікемічна дія

Цукровий діабет (ЦД) – це захворювання, що характеризується метаболічними розладами, тривалою гіперглікемією, яка є результатом порушення секреції і/або дії інсуліну. Гіперглікемія у разі ЦД супроводжується пошкодженням, дисфункцією і недостатністю різних органів, особливо очей, нирок, нервів, серця і судин. Порушення дії інсуліну на клітини-мішені лежить в основі негативних змін вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів [1]. За даними Міжнародної федерації діабету, кількість хворих на ЦД у світі за 2013 р. становила 382 млн. осіб. До 2035 р. прогнозують зростання цієї цифри до 471 млн. осіб [2].

На сьогодні основними принципами лікування ЦД є дієтотерапія, гіпоглікемічні пероральні засоби, інсулінотерапія та фітотерапія. Фітотерапія може бути застосована як монотерапія у поєднанні з дієтотерапією у разі легкого перебігу хвороби або бути допоміжною – у поєднанні з таблетованими цукрознижувальними препаратами або інсуліном. Така комплексна терапія зумовлює досягнення компенсації захворювання, його стабілізацію, а інколи дає змогу зменшити дозу інсуліну чи таблетованих цукрознижувальних препаратів. Фітопрепарати є малотоксичними, виявляють фізіологічну дію на організм, на відміну від синтетичних засобів. Протидіабетичні рослини містять комплекс біологічно активних речовин (БАР) і впливають на декілька систем організму одночасно [3]. Враховуючи вищезазначене, актуальним залишається пошук нових лікарських рослин (ЛР), ефективних у терапії ЦД.

«Колоцинт», «колокинт», «колоквент», «гіркий гарбуз», «гірке яблуко», «гіркий огірок», «лоза Содома» – це ще не весь перелік назв лікарської рослини з родини Гарбузові (*Cucurbitaceae*), відомої в науці як *Citrullus colocynthis* – гарбуз колоцинт. *Citrullus colocynthis* – багаторічна трав'яниста рослина, поширена в африканських та арабських країнах, а також Індії і країнах Середземномор'я. У деяких регіонах Африки її культивують з метою збільшення ресурсів цінного насіння – джерела олії з високим вмістом лінолевої кислоти та білків. У західній Африці насіння *Citrullus colocynthis* використовують як загусник для приготування супів [4].

Рослинну сировину застосовують як протидіабетичний, послаблювальний, інсектицидний засіб, як антидот у разі укусів змій, у терапії едеми, бактеріальної інфекції, раку. У народній медицині *Citrullus colocynthis* відомий також як протиревматичний та антигельмінтний засіб. Листя колоцинту ефективні при мігрені та невралгії, а корені – при жовтяниці, фурункулах та пустулах. Екстракти колоцинту виявляють антибактеріальну та фунгіцидну активність [5].

У традиційній єгипетській та індійській аюрведичній медицині *Citrullus colocynthis* відомий як пургативний та протидіабетичний засіб. Послаблюючий ефект спричинюють кукурбітацини А, В, С, D та  $\alpha$ -елатерин, а наявністю сапонінів та глікозидів пояснюють гіпоглікемічну дію колоцинту. Останні дві сполуки виявляють ще й імуностимулювальну активність [6].

Широкий діапазон фармакологічної та біологічної активності зумовлений різними класами хімічних сполук та БАР, зокрема протиалергійна дія – глікозидом та агліконом кукурбітацину Е [6], протизапальна – флавоноїдами, антиоксидантна – ферментами, вітамінами Е та С. Іншими складовими є спирти, кислоти, епоксисполуки, вуглеводні, жирні кислоти (ЖК), мінерали [7].

Порівняльний аналіз жирнокислотного складу окремих частин плодів *Citrullus colocynthis* методом газової хроматографії дає змогу виявити, що пульпа та насіння плодів колоцинту практично не відрізняються за якісним і кількісним вмістом жирних кислот (ЖК). Серед насичених ЖК у всіх частинах плодів *Citrullus colocynthis* переважає пальмітинова кислота, а ненасичених – лінолева. У пульпі й насінні вміст останньої майже у 3 та 4 рази більший за вміст пальмітинової кислоти відповідно [8].

У проведених попередніх дослідженнях встановлено, що сухий екстракт *Citrullus colocynthis* у дозі 50 мг/кг за його внутрішньовенного введення кролям у гострому експерименті спричинює статистично достовірні зміни показників кардіо- і системної гемодинаміки: максимального тиску лівого шлуночка, системного артеріального тиску, загального периферичного опору судин, ударного об'єму крові, серцевого та систолічного індексів [9].

У плані продовження досліджень у цій роботі вивчали вплив сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* на рівень глюкози у щурів з алоксан-індукованим цукровим діабетом.

### **Матеріали та методи дослідження**

Сухий екстракт *Citrullus colocynthis* отримували на кафедрі фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Висушені плоди колоцинту подрібнювали, а потім знежирювали в апараті Сокслета. Знежирену сировину висушували упродовж доби, після чого екстрагували дистильованою водою у співвідношенні 1:10 протягом 30 хв. Водний витяг охолоджували за кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат упарювали та висушували. Сухий екстракт подрібнювали у порошкову масу [10].

Дослідних тварин вирощували і утримували в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця з вільним доступом до їжі та води. 28 білих щурів масою 160–180 г були розділені на 3 групи. Першу групу – недіабетичний контроль – склали здорові щури, другу – діабетичний контроль – щури з експериментальним діабетом, третю – щури з експериментальним діабетом, які отримували сухий екстракт *Citrullus colocynthis*.

Модель експериментального ЦД відтворювали шляхом одноразового підшкірного введення алоксану моногідрату в дозі 130 мг/кг.

Сухий екстракт плодів *Citrullus colocynthis*, попередньо розчинений у воді для ін'єкцій, тваринам вводили *per os* у дозі 200 мг/кг. Досліджувану субстанцію щури отримували щоденно одноразово протягом 7 діб.

Кров для визначення рівня глікемії брали з хвостової вени щурів. Концентрацію глюкози в крові (ммоль/л) визначали натще на третю та сьому добу експерименту автоматичним методом на аналізаторній системі Bionime GM 110 Switzerland.

Статистичне оброблення результатів дослідження здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента.

### **Результати дослідження та обговорення**

Результати експерименту наведено в таблиці.

**Вплив сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. на динаміку рівня глюкози в крові щурів з АЦД, ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Кількість тварин у групі	Рівень глюкози через 3 доби, ммоль/л	Рівень глюкози через 7 діб, ммоль/л
Недіабетичний контроль	10	4,59 ± 0,4	4,24 ± 0,49
Діабетичний контроль	8	30,79 ± 2,23*	30,41 ± 4,10*
Щурі з АЦД + сухий екстракт плодів <i>Citrullus colocynthis</i> (200 мг/кг)	10	24,46 ± 2,87*/**	18,14 ± 2,48*/**

Примітка: \* $P \leq 0,05$  порівняно з групою недіабетичного контролю;

\*\* $P \leq 0,05$  порівняно з групою діабетичного контролю.

Алоксану моногідрат у дозі 130 мг/кг за одноразового підшкірного введення спричинював стійку гіперглікемію, яка зберігалась упродовж усього дослідного періоду. Рівень глюкози був достовірно вищим у групі діабетичного контролю порівняно з групою недіабетичних тварин (таблиця).

За перорального введення сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг протягом 7 діб відзначали статистично достовірні зміни показників рівня глюкози. У щурів з ЦД, що отримували рослинний екстракт, гіперглікемія понижувалася на відміну від тварин групи діабетичного контролю. В останніх показники гіперглікемії протягом дослідного періоду практично не змінилися: рівень глікемії через сім діб майже не відрізнявся від рівня глікемії через три доби.

У групі тварин, яким вводили сухий екстракт плодів *Citrullus colocynthis*, відзначали гіпоглікемічний ефект. Рівень глюкози в крові щурів третьої групи був достовірно нижчим порівняно з таким у групі номер два, причому на сьому добу експерименту різниця між показниками рівня глюкози у цих двох групах була більшою. Це свідчить про зростання гіпоглікемічної активності екстракту на сьому добу досліді відносно третьої дослідної доби. На сьому добу спостерігали зниження гіперглікемії на 40,3% проти 20,6% на третю.

Разом із тим, як видно з табличних даних, рівень глюкози в крові щурів, яким вводили рослинний екстракт, залишався вищим за аналогічний показник у недіабетичних щурів. Протягом семидобового дослідного періоду нормоглікемія, не дивлячись на позитивну динаміку глікемії, досягнута не була.

Скоріш за все, сім діб експерименту – це недостатній період для досягнення нормоглікемії. Але одержані результати вказують на те, що бажаного ефекту слід очікувати.

Як протидіабетичний засіб *Citrullus colocynthis* використовують і в традиційній медицині Ірану в терапії ЦД, спричиненого ожирінням. Вважають, що протидіабетичний ефект колоцинту пов'язаний зі властивістю пригнічувати синтез прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6, які продукуються адипоцитами і спричинюють інсулінорезистентність [11]. З'ясовано, що різні екстракти з насіння *Citrullus colocynthis* мають інсулінотропну дію, а олія з насіння *Citrullus colocynthis* сприяє відновленню  $\beta$ -клітин підшлункової залози. В основі протидіабетичного ефекту лежить також пригнічення активності ферментів глюконеогенезу та стимуляція печінкової гексокінази [12].

Гіпоглікемічна дія сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* може бути зумовлена наявністю глікозидів у його складі. Так, джерела літератури описують гіпоглікемічну активність *Citrullus colocynthis*, пов'язуючи її саме з глікозидами [13]. Для підтвердження цих даних необхідні подальші дослідження.

До БАР, які зумовлюють протидіабетичний ефект, належать речовини з інсуліно-подібною дією – аргінін, інозит, гуанідин, глікозидміртилін (грецький горіх, кульбаба, селера, чорниця, барвінок, женьшень, елеутерокок, бобові тощо), гіркоти, які стимулюють регенерацію  $\beta$ -клітин підшлункової залози (лопух, оман, звіробій, кульбаба тощо). Регенерації  $\beta$ -клітин також сприяють прянощі, а секретини овочів та фруктів стимулюють функцію інсулярного апарату панкреатичної залози (капуста, салат, спаржа тощо). Гіпоглікемічну активність виявляють тритерпени,  $\alpha$ - та  $\beta$ -амірини [14]. Дозозалежне зниження глюкози в плазмі крові спричинює пальмітинова кислота, а фітостероли знижують рівень глікозильованого гемоглобіну. Дитерпенфітол зменшує інсулінорезистентність, пригнічує глюконеогенез та синтез глюкози в печінці [15].

Аналіз даних літератури та результати виконаних досліджень свідчать про протидіабетичну дію фізіологічно активних речовин сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis*.

### В и с н о в о к

Сухий екстракт плодів *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг за перорального введення протягом 7 діб спричинює статистично достовірне зменшення рівня глюкози в крові щурів з алоксановим цукровим діабетом, причому його гіпоглікемічна активність є більш вираженою на сьому добу експерименту.

### Л І Т Е Р А Т У Р А

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus / Diabetes Care. – 2013. – V. 36 (Suppl. 1) – P. 67–74.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 6<sup>th</sup> Edition, 2013. – P. 7–9.
3. Новіков В. П., Конечна Р. Т., Стадницька Н. Є. Фітозасоби в лікуванні цукрового діабету // Фітотерапія. Часопис. – 2007. – № 3. – С. 9–15.
4. Fouzia A., Miloud B., Daoudi Chabane-Sari et al. Citrullus colocynthis: a desert plant native in Algeria, effects of fixed oil on blood homeostasis in wistar rats // J. Nat. Prod. Plant Resour. – 2011. – V. 1, N 3. – P. 1–7.
5. Gurudeeban S., Rajamanickam E., Ramanathan T. et al. Antimicrobial activity of *Citrullus colocynthis* ulfofmannar // Int. J. Curr. Res. – 2010. – V. 2. – P. 78–81.
6. Yoshikawa M., Morikawa T., Kobayashi H. et al. Bioactive saponins and glycosides. Structures of new cucurbitane-type triterpene glycosides and antiallergic constituents from *Citrullus colocynthis* // Chem. Pharm. Bull. – 2007. – V. 55, N 3. – P. 428–434.
7. Gurudeeban S., Ramanathan S., Ramanathan T. Bitterapple (*Citrullus colocynthis*): an over view of chemical composition and biomedical potentials // Asian J. Plant Sci. – 2010. – V. 9, N 7. – P. 394–401.
8. Серєда П. І., Ламазян Г. Р., Асланян С. А. та ін. Дослідження жирнокислотного складу ліпідного комплексу *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 4. – С. 49–51.
9. Чекман І. С., Ламазян Г. Р. Влияние сухого экстракта плодов *Citrullus colocynthis* на деятельность сердца и состояние гемодинамики у кроликов. // Рецепт. – 2014. – № 4 (96). – С. 44–48.
10. Ковалев В. Н. и др. Практикум по фармакогнозии: Уч. пособие для студ. вузов / Под общ. ред. В. Н. Ковалева. – Харьков: НФаУ; Золотые страницы, 2003. – С. 64–65.
11. Sanadgo N. A., Najafi Sh., Ghasemi L. V. et al. Study of the inhibitory effects of *Citrullus colocynthis* (CCT) using hydro-alcoholic extract on the expression of cytokines: TNF- $\alpha$  and IL-6 in high fat diet-fed mice towards saccharine for diabetes mellitus // J. Pharmacognosy Phytother. – 2011. – V. 3, N 6. – P. 81–88.
12. Lakshmi B., Sendrayaperumal V., Subramanian S. Beneficial effects of *Citrullus colocynthis* seeds extract studied in alloxan-induced diabetic rats // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2013. – V. 19, N 1. – P. 47–55.
13. Issa A., Hassan A., Ahmed J. et al. The hypoglycemic and antihyperglycemic effect of *Citrullus colocynthis* fruitaqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits // J. Ethnopharmacol. – 2000. – N 71. – P. 325–330.
14. Santos F. Al., Frota J. T., Arruda B. R. et al. Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of  $\alpha$ ,  $\beta$ -amyrin, a triterpenoid mixture from *Protium heptaphyllum* mice // Lipids in Health and Disease. – 2012. – V. 11, N 98. – P. 1–8.
15. Elmazar M., El-Abhar H. S., Schaal M. F. et al. Phytol/phytanic acid and insulin resistance: potential role of phytanic acid proven by docking simulation and modulation of biochemical alterations // PLoS ONE. – 2013. – V. 8, N 1. – P. 1–10.

Надійшла до редакції 14. 07. 2015.

Г. Р. Ламазян

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ *CITRULLUS COLOCYNTHIS* (L.) SHRAD.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, фитотерапия сахарного диабета, аллоксановый сахарный диабет, *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad., гипогликемическое действие

А Н Н О Т А Ц И Я

Фитотерапия сахарного диабета обладает рядом преимуществ перед его химиотерапией – широкий диапазон биологически активных веществ, комплексное и физиологическое действие на организм, низкая токсичность. Именно поэтому поиск все новых и новых более эффективных растительных средств для лечения этого заболевания остается актуальной задачей медицины и фармации.

Целью работы было изучение гипогликемической активности лекарственного растения *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. в остром эксперименте на аллоксановой модели сахарного диабета у крыс. Объект исследования – сухой экстракт плодов *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad.

Ежедневно на протяжении семи суток животным с экспериментальным сахарным диабетом перорально вводили растительный экстракт в дозе 200 мг/кг. Уровень глюкозы в крови животных регистрировали на третьи и седьмые сутки. Одновременно измеряли уровень гликемии у животных групп диабетического и недиабетического контроля.

Исследования показали, что сухой экстракт плодов *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. вызывает статистически достоверное понижение уровня глюкозы в крови крыс с аллоксановым сахарным диабетом. При этом его гипогликемическая активность была более выраженной на седьмые сутки эксперимента и составляла 40,3%.

G. Lamazian

Bogomolets National Medical University, Kyiv

HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF *CITRULLUS COLOCYNTHIS* (L.) SHRAD. DRY EXTRACT

**Key words:** diabetes mellitus, phytotherapy in diabetes, alloxan diabetes mellitus, *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad., hypoglycemic effect

А Б С Т Р А К Т

Phytotherapy of diabetes mellitus has several advantages over his chemotherapy: a wide range of biologically active substances, complex and physiological effects on the organism, low toxicity. That is why the search for ever new and more effective herbal remedies for the treatment of this disease is an urgent problem of medicine and pharmacy.

The aim of investigations was to study the hypoglycemic activity of medicinal plant *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. in the acute experiment on the model of alloxan diabetes in rats. The object of study is a dry extract of *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad.

Daily for seven days animals with experimental diabetes was orally administered herbal extract in dose of 200 mg / kg. Glucose levels in the blood of animals were recorded on the third and seventh day. At the same time blood glucose level was measured in animal groups of diabetic and non-diabetic controls.

Studies have shown that the dry extract of *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. causes a statistically significant decrease of blood glucose in rats with alloxan diabetes. Thus its hypoglycemic activity was more pronounced on the seventh day of the experiment and was 40.3%.

Електронна адреса для листування: [igayechka@gmail.com](mailto:igayechka@gmail.com)