

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АБУАЛИ ИБН СИНО»

На правах рукописи

УДК 615.322; 616-008.9-085

ЮЛДАШЕВА

Умедахон Пулатовна

**Фармакология лекарственных сборов на основе растительного сырья
Таджикистана для фитотерапии метаболического синдрома
(экспериментальное исследование)**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.03.06 - Фармакология,
клиническая фармакология

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Б.А. Ишанкулова

Душанбе - 2024

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений	7
Введение	9
Общая характеристика работы	12
ГЛАВА 1. Фитофармакология и фитотерапия метаболического синдрома (Обзор литературы)	22
1.1. Современные представления о метаболическом синдроме.....	22
1.2. Фитотерапия метаболического синдрома в народной и современной медицине.....	24
1.3. Экспериментальные модели ожирения.....	34
1.4. Экспериментальные модели гипергликемии и сахарного диабета.....	35
1.5. Химико-фармакологическая характеристика лекарственных растений, входящих в состав изучаемых сборов, их применение в медицине.....	36
1.5.1. Сбор «Маранкхуч»	36
1.5.2. Сбор «Чордору»	55
1.5.3. Сбор «Хушкгура»	69
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	71
2.1. Приготовление лекарственных сборов для экспериментальных исследований.....	71
2.2. Экспериментальная модель ожирения с гиперхолестериновой диетой.....	74
2.3. Экспериментальные модели гипергликемии и сахарного диабета	75
2.4. Моделирование токсического CCl ₄ гепатита.....	78
2.5. Биохимические методы исследования.....	79
2.5.1. Изучение гипополипидемических свойств на модели экспериментального ожирения.....	79
2.5.2. Изучение гипогликемических свойств на тесте толерантности к глюкозе, при адреналиновой гипергликемии, модели аллоксанового	

диабета и на модели экспериментального ожирения.....	79
2.5.3. Методы изучения свертывающей системы крови.....	81
2.5.4 Методы исследования антиоксидантного свойства.....	81
2.5.5. Методы исследования капилляростабилизирующего свойства.....	81
2.5.6. Методика изучения седативного действия.....	82
2.5.7. Методы исследования гепатозащитного действия при токсическом CCl ₄ гепатите.....	83
2.5.8. Исследование антитоксической и экскреторной функции печени при токсическом CCl ₄ гепатите.....	84
2.6. Фармакологические методы исследования.....	85
2.6.1. Методика изучения местного и общетоксического действия	85
2.6.2. Методы исследования для оценки характера действия на репродуктивную функцию животных	86
2.7. Методы статистической обработки.....	87
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СБОРА «МАРАНКХУЧ»	89
3.1. Результаты биохимических исследований сбора «Маранкхуч»	89
3.1.1. Гиполипидемическое действие сбора «Маранкхуч» на модели экспериментального ожирения.....	89
3.1.2. Гипогликемическое действие сбора «Маранкхуч» при экстрапанкреатической гипергликемии (глюкозотолерантный тест)	96
3.1.3. Гипогликемическое действие сбора «Маранкхуч» при адреналиновой (стрессорной) гипергликемии.....	99
3.1.4. Гипогликемическое действие сбора «Маранкхуч» на модели экспериментального ожирения с гиперхолестериновой диетой.....	101
3.1.5. Гипогликемическое действия сбора «Маранкхуч» на модели аллоксанового диабета.....	103
3.1.6. Влияние сбора «Маранкхуч» на свертывающую систему крови.....	106
3.1.7. Изучение антиоксидантного действия сбора «Маранкхуч».....	110

3.1.8.Изучение капилляростабилизирующего действия сбора «Маранкхуч»	112
3.1.9. Изучение седативного действия сбора «Маранкхуч».....	114
3.1.10. Исследования гепатозащитного действия сбора «Маранкхуч».....	116
3.1.11. Исследование влияния сбора «Маранкхуч» на антитоксическую и экскреторную функцию печени.....	122
3.2. Результаты фармакологических исследований сбора «Маранкхуч».....	126
3.2.1. Местно-раздражающее и аллергизирующее действие сбора «Маранкхуч»	126
3.2.2. Показатели острой токсичности сбора «Маранкхуч».....	129
3.2.3. Результаты изучения хронической токсичности сбора «Маранкхуч».....	132
3.2.4. Результаты изучения репродуктивной токсичности сбора «Маранкхуч»	141
3.2.5. Исследование настоя сбора «Маранкхуч» на возможность проявления эмбриотоксического и тератогенного эффекта.....	147
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СБОРА «ЧОРДОРУ»	149
4.1. Результаты биохимических исследований сбора «Чордору».....	149
4.1.1. Гиполипидемическое действие сбора «Чордору» у крыс с экспериментальным ожирением.....	149
4.1.2. Гипогликемическое действие сбора «Чордору» при экстрапанкреатической гипергликемии (на тесте толерантности к глюкозе).....	152
4.1.3. Гипогликемическое действие сбора «Чордору» при адреналиновой (стрессорной) гипергликемии.....	154
4.1.4. Гипогликемическое действие сбора «Чордору» на модели гиперлипидемии.....	156
4.1.5. Гипогликемическое действия сбора «Чордору» на модели аллоксанового диабета.....	158

4.1.6. Влияние сбора «Чордору» на свертывающую систему крови.....	161
4.1.7. Изучение антиоксидантного действия сбора «Чордору».....	163
4.1.8. Изучение капилляростабилизирующего действия сбора «Чордору»...	165
4.1.9. Исследование седативного действия сбора «Чордору»	168
4.1.10. Исследование гепатозащитного действия сбора «Чордору».....	170
4.1.11. Исследование влияния сбора «Чордору» на антитоксическую и экскреторную функцию печени.....	175
4.2. Результаты фармакологических исследований сбора «Чордору».....	177
4.2.1. Местно-раздражающее и алергизирующее действие сбора «Чордору»	177
4.2.2. Показатели острой токсичности сбора «Чордору».....	180
4.2.3. Результаты изучения хронической токсичности сбора «Чордору»....	182
4.2.4. Результаты по изучению репродуктивной токсичности сбора «Чордору»	191
4.2.5. Исследование настоя сбора «Чордору» на возможности проявления эмбриотоксического и тератогенного эффекта.....	196
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СБОРА «ХУШКГУРА».....	199
5.1. Результаты биохимических исследований сбора «Хушкгура».....	199
5.1.1. Гиполипидемическое действие сбора «Хушкгура» у крыс с экспериментальным ожирением.....	199
5.1.2. Гипогликемическое действие сбора «Хушкгура», при экстрапанкреатической гипергликемии (глюкозотолерантный тест).....	202
5.1.3. Гипогликемическое действие сбора «Хушкгура» при адреналиновой (стрессорной) гипергликемии.....	204
5.1.4. Гипогликемическое действие сбора «Хушкгура» на модели экспериментального ожирения.....	206
5.1.5. Гипогликемическое действие сбора «Хушкгура» на модели аллоксанового диабета.....	208

5.1.6. Влияние сбора «Хушкгура» на свертывающую систему крови.....	211
5.1.7. Изучение антиоксидантного действия сбора «Хушкгура».....	213
5.1.8. Изучение капилляростабилизирующего действия сбора «Хушкгура».....	215
5.1.9. Изучения седативного действия сбора «Хушкгура».....	217
5.1.10. Исследования гепатозащитного действия сбора «Хушкгура».....	219
5.1.11. Исследование влияния сбора «Хушкгура» на антитоксическую и экскреторную функцию печени.....	224
5.2. Результаты фармакологических исследований сбора «Хушкгура».....	228
5.2.1. Местно-раздражающее и аллергизирующее действие сбора «Хушкгура».....	228
5.2.2. Показатели острой токсичности сбор «Хушкгура».....	231
5.2.3. Результаты изучения хронической токсичности сбора «Хушкгура».....	234
5.2.4. Результаты изучения репродуктивной токсичности сбора «Хушкгура».....	243
5.2.5. Исследование настоя сбора «Хушкгура» на возможности проявления эмбриотоксического и тератогенного эффекта.....	248
ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СБОРОВ «МАРАНКХУЧ», «ЧОРДОРУ» И «ХУШКГУРА»	250
ГЛАВА 7. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	259
Выводы.....	273
Рекомендации по практическому применению результатов исследования.....	276
Список литературы.....	277
Публикации по теме диссертации.....	316

Перечень сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия

АД- аллоксановый диабет

АКТГ - адренокортикотропный гормон

БАВ - биологически активные вещества

БАД - биологически активные добавки

БСФ - бромсульфалеин

В/ж - внутрижелудочно

ВИЛАР - Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматных растений

ВРП - время рекальцификации плазмы

ГГНС - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

ГИ - гиперинсулинемия

ГТТ - глюкозотолерантный тест

ГХСД - гипрехолестериновая диета

ИМТ - индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности

ЛР - лекарственные растения

МДА - малоновый диальдегид

МС - метаболический синдром

НГН - нарушение гликемии натощак

НТГ - нарушение толерантности к глюкозе

ОС - окислительный стресс

ОХ - общий холестерин

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ПТИ - протромбиновый индекс

РФМК - растворимые фибрин- мономерные комплексы

САД - систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СЖК - свободные жирные кислоты

СОД - супероксиддисмутаза

СРБ - С-реактивный белок

ТГ - триглицериды

ТПГ - толерантность плазмы к гепарину

ТПП - тесты принудительного плавания

ЭО - экспериментальное ожирение

ЭДТА- этилендиаминтетрауксусная кислота

СCl₄ - четыреххлористый углерод

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Метаболический синдром является многокомпонентным заболеванием, проявляющийся ожирением с развитием инсулинорезистентности, сахарного диабета, дислипидемией, повышением артериального давления (АД), атеросклерозом, стеатозом печени и другими обменными нарушениями (Кытикова О.Ю. и др., 2021; Голованова Е. В., 2022; Kuluev B.R.et all 2023). Распространенность синдрома по данным экспертов ВОЗ составляет от 10 до 26% в мире и количество больных неуклонно растет. Как показывают результаты проведенного скрининга с использованием критериев ВОЗ и IDF (Международная Федерация диабета), 7,2-13,5% взрослого населения в Республике Таджикистан имеют метаболический синдром (Абдуллозода С.М., 2021; Гулов М.К. и др., 2023). До сих пор не существует унифицированной стратегии для лечения метаболического синдрома. Необходим комплексный подход, включающий коррекцию инсулинорезистентности и гликемии, снижение веса, уровней атерогенных липопротеидов, а также контроль артериального давления (Мкртумян А.М. и др., 2017; Меньшаков Я.Н. и др., 2022). Многокомпонентность, полиэтиологичность и сложный патогенез метаболического синдрома создают предпосылки для разработки лекарственных препаратов с широким спектром фармакологического действия, которые бы воздействовали на несколько патогенетических звеньев и этиологических факторов данной патологии. На сегодняшний день в арсенале фармакологических средств нет препарата панацеи, отвечающего этим требованиям. Более того, центральный механизм метаболического синдрома - нарушение инсулин-рецепторного взаимодействия на клеточной мембране плохо поддается фармакологической коррекции (Bone K., et all., 2019; Isomaa V., et all., 2019). Поэтому, коррекцию нарушений обменных процессов при метаболическом синдроме проводят путем назначения лекарственных препаратов, снижающих инсулинорезистентность, гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, гепатопротекторы

и др. (Мироджов Г.К., 2021; Анварова Ш.С., 2023). При комплексном лечении метаболического синдрома необходимо учитывать такие факторы, как взаимодействие лекарственных средств и их возможные побочные эффекты. В этой связи, следует признать перспективным комбинированное лечение - сочетание синтетических препаратов с препаратами растительного происхождения, которые лишены побочных эффектов и наиболее приемлемы для длительного лечения, одновременно влияя на несколько компонентов метаболического синдрома (Гиёсзода А.Ш. и др., 2022). Биологически активные вещества (БАВ), содержащиеся в препаратах растительного происхождения одновременно обладают несколькими фармакологическими эффектами, что обуславливает широкий спектр их действия, давая возможность корректировать обменные нарушения при метаболическом синдроме (Ишанкулова Б.А., 2015; Ткаченко Е. И., 2022; Бобрышева Т.Н. и др., 2023;). Кроме того, фитопрепараты, обладая мягким физиологическим действием, не кумулируют в организме и почти лишены побочных эффектов как аллергического, так и токсического характера (Ишанкулова Б.А. и др., 2019; 2022). Комплексное лечение метаболического синдрома в сочетании с фитотерапией позволит снизить риск развития осложнений различного генеза, а также уменьшить суточную потребность к препаратам как гормонального, так и синтетического происхождения, так как фитопрепараты могут усиливать действие синтетических препаратов, особенно однонаправленного действия, проявляя синергизм (Абдусалимова Ш.А., 2022).

Работами многих ученых доказано, что эфиромасличные и полифенолсодержащие лекарственные растения обладают антидиабетическими и гиполипидемическими эффектами (Нуралиев Ю.Н., 2019; Азонов Дж.А. и др., 2020).

В связи с вышеуказанным, поиск наиболее эффективных лекарственных растений, содержащих эфирные масла, полифенолы и флаваноиды является актуальной проблемой современной фармакологии (Пастушенков Л.В. и др., 2012).

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Республика Таджикистан располагает большим запасом эфиромасличных и полифенолсодержащих лекарственных растений с широким спектром фармакологического эффекта, оказывающих гипополипидемическое, сахароснижающее, антиоксидантное и др. действия, что весьма кстати для коррекции проявлений метаболического синдрома. На основе лекарственных растений можно целенаправленно подобрать и разработать сбор, который будет воздействовать на определенные патогенетические механизмы метаболического синдрома. Кроме этого, препараты на основе растительного сырья доступны и имеют большое экономическое значение для нашей республики.

В связи с этим, нами был проведен поиск среди лекарственных растений местной эндемы, которые благодаря богатому содержанию БАВ, могут быть перспективными для разработки на их основе фитопрепаратов с различными фармакологическими эффектами и рекомендованы в комплексном лечении метаболического синдрома. В результате, среди десятков лекарственных растений, имеющих промышленные запасы, были выбраны следующие: ежевика сизая (*Rubus caesius*), виноград культурный (*Vitis vinifera*), цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.), шиповник Гундского (*Rosa huntica*), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), душица обыкновенная (*Origanum vulgare*), мята перечная (*Mentha piperita*), Melissa лекарственная (*Melissa officinalis* L.) и незрелые плоды винограда культурного (*Vitis vinifera*). На основе этих лекарственных растений мы создали сборы с условными названиями «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура».

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Данное научное исследование проведено в рамках научно-исследовательских проектов кафедры фармакологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Разработка лекарственных препаратов на основе растительного сырья Таджикистана, обладающих антидиабетическими и антиоксидантными свойствами» (Государственный регистрационный №0116ТJ00601, период

выполнения 01.01.2016-29.12.2020гг.), «Изучение лекарственных растений Таджикистана, обладающих гиполипидемическими, антиоксидантными, гипогликемическими свойствами и создание на их основе эффективных фитопрепаратов» (Государственный регистрационный №0121TJ1198, период выполнения 01.01.2021-31.12.2025гг.), а также научной темы кафедры фармакологии, выполняемой в период 2010-2015 гг. по теме «Изучение лекарственных растений Таджикистана, обладающих сахароснижающими и гиполипидемическими свойствами и создание на их основе эффективных фитопрепаратов».

Общая характеристика работы

Цель исследования. Создание и изучение фармакологических свойств новых лекарственных сборов на основе растительного сырья Таджикистана для фитотерапии метаболического синдрома и его отдельных компонентов.

Задачи исследования:

1. Создать новые сборы на основе полифенолсодержащих и эфиромасличных лекарственных растений Таджикистана для фитотерапии метаболического синдрома
2. Фармакологическое исследование растительных сборов на адекватных моделях отдельных компонентов метаболического синдрома: экспериментального ожирения, на разных моделях гипергликемии (алиментарной и адреналиновой), модели аллоксанового диабета и токсического гепатита CCL₄
3. Изучить гиполипидемическое действие растительных сборов на модели экспериментального ожирения у белых крыс
4. Изучить сахароснижающее действие сборов при разных видах гипергликемии (глюкозотолерантный тест, адреналиновая гипергликемия), на моделях - экспериментального ожирения и аллоксанового диабета.
5. Изучить антикоагулянтные свойства сборов при аллоксановом диабете.
6. Изучить влияние растительных сборов на перекисное окисление липидов

7. Изучить мембраностабилизирующее (противовоспалительное) действие сборов при экспериментальном ожирении.

8. Изучить гепатопротекторное, антитоксическое и экскреторное действия сборов при токсическом четыреххлористом (CCl₄) гепатите.

9. Изучить седативное действие растительных сборов.

10. Изучить местное действие, а также острую и хроническую токсичность изучаемых сборов на различных видах лабораторных животных.

Объекты исследования.

Объектами исследований служили настои из сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» на основе лекарственных растений Республики Таджикистан, приготовленные согласно требованиям Госфармакопеи (ГФ XI изд., ГФ РФ XIII изд., 2017) в соотношении 1:10.

В состав указанных сборов входили следующие растения:

1. в сбор «Маранкхуч» - листья и стебли ежевики сизой (*Rubus caesius*), листья винограда культурного (*Vitis vinifera*), трава, листья и цветки цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) и плоды шиповника Гундского (*Rosa huntica*)

2. в сбор «Чордору» - трава зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.), трава душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.), листья мяты перечной (*Mentha piperita* L.), листья Melissa лекарственной (*Melissa officinalis* L.)

3. в сбор «Хушкгура» - незрелые плоды винограда культурного (*Vitis vinifera*).

Предмет исследования.

Изучение фармакологических свойств лекарственных сборов на основе растительного сырья Таджикистана на разных видах лабораторных животных (1660 нелинейных белых крысах обоего пола весом 180-350гр. в возрасте 3-3,5 месяцев, 528 белых мышах весом 18-20 гр., 180 половозрелых кроликах обоего пола породы «Шиншилла», «Бабочка» и «Альбинос» массой 2500-3000гр).

В работе использовались биохимические и фармакологические методы исследования. Биохимические методы исследования представлены изучением

гиполипидемического действия лекарственных сборов на модели ожирения; гипогликемического действия - при помощи теста толерантности, адреналиновой гипергликемии, на моделях экспериментального ожирения и аллоксанового диабета; проведено изучение антиоксидантного, седативного, капилляростабилизирующего действия; также изучено гепатопротекторное действие и влияние сборов на экскреторную и антитоксическую функцию печени при экспериментальном токсическом гепатите, вызванный четыреххлористым углеродом.

Фармакологические методы исследования включают в себя изучение местнораздражающего, аллергизирующего действия сборов и изучения их острой, хронической и репродуктивной токсичности.

Научная новизна исследования.

Впервые на основе растительного сырья Таджикистана созданы лекарственные сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура».

Впервые установлено, что сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» оказывают эффективное гиполипидемическое действие на модели экспериментального ожирения у крыс: снижают повышенный уровень холестерина и атерогенных липопротеидов и увеличивают сниженную концентрацию антиатерогенных липопротеидов.

Доказано эффективное сахароснижающее действие сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» на различных моделях гипергликемии и сахарного диабета: снижается повышенный уровень сахара и концентрация гликолизированного гемоглобина в сыворотке крови.

Впервые установлено, что сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» оказывают гепатопротекторное действие, восстанавливают антитоксическую и экскреторную функцию печени, оказывают антиоксидантное и капилляростабилизирующее действие, нормализуют свертывающую систему крови.

Установлено, что сбор «Маранкхуч» по гиполипидемическому и сахароснижающему действию превосходит аналогичное действие двух других исследованных сборов.

По гепатопротекторному, седативному и гипокоагулирующему действию сбор «Чордору» более эффективен, чем сборы «Маранкхуч» и «Хушкгура».

У сбора «Хушкгура» по сравнению со сборами «Маранкхуч» и «Чордору» наиболее выражено антиоксидантное и противовоспалительное действие.

По своим гиполипидемическим, сахароснижающим и другим наблюдаемым действиями вышеуказанные растительные сборы превосходят аналогичные действия сравнительных препаратов: сбора «Арфазетин» и «Легалон».

Впервые дано экспериментальное обоснование для клинического исследования сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» в комплексном лечении основных компонентов метаболического синдрома.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Созданные на основе растительного сырья Таджикистана новые лекарственные сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» экспериментально изучены, полученные результаты обоснованы для проведения клинических исследований у больных с метаболическим синдромом и отдельных его компонентов: ожирении, инсулинорезистентности, сахарном диабете, артериальной гипертензии, стеатозе печени и других его проявлениях.

Впервые показано, что сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» обладают гиполипидемическим, сахароснижающим, гепатозащитным, гипокоагулирующим, антиоксидантным, седативным и противовоспалительным действиями.

Сборы безвредны при длительном применении.

По своим гиполипидемическим, сахароснижающим и другим изученным действиям, лекарственные сборы превосходят аналогичные действия известных

сравнительных препаратов: сахароснижающего сбора «Арфазетин» и гепатопротектора «Легалон» соответственно.

Настои растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» могут быть рекомендованы в качестве биологически активных добавок (БАД) для лечения больных с метаболическим синдромом, а также для его отдельных компонентов.

Результаты экспериментальных исследований диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах фармакологии, эндокринологии и семейной медицины медицинских ВУЗов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Созданы сборы с условными названиями «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» на основе растительного сырья Таджикистана для фитотерапии метаболического синдрома и его отдельных компонентов.

2. Фармакологические исследования сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» проведены на экспериментальных моделях основных компонентов метаболического синдрома.

3. Разработанные сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» оказывают выраженное гиполипидемическое действие на модели экспериментального ожирения у крыс с гиперхолестериновой диетой: снижают концентрацию общего холестерина, триглицеридов, хиломикронов, ЛПНП, одновременно повышают содержание антиатерогенных липопротеидов - ЛПВП и фосфолипидов.

4. Изученные растительные сборы обладают гипогликемическим действием на разных моделях гипергликемии, экспериментальном аллоксановом диабете и на модели экспериментального ожирения.

5. Снижают процессы перекисного окисления липидов и активируют активность антиоксидантной системы защиты.

6. Растительные сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» оказывают гепатопротекторное действие на модели токсического гепатита, вызванного действием CCL₄.

7. Растительные сборы обладают ангиопротективным, седативным действием, а также нормализующим действием на свертывающую систему крови.

8. Сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» являются нетоксичными при длительном применении.

9. Экспериментально обоснованы лечебные эффекты созданных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» на степень ожирения, гипергликемию, сахарный диабет, жировую болезнь печени, что позволяет рекомендовать их в качестве БАД-ов в комплексном лечении больных метаболическим синдромом или его отдельных компонентов.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Разработанные на основе растительного сырья Таджикистана новые сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» экспериментально изучены и полученные результаты обоснованы для проведения клинических исследований у больных с метаболическим синдромом и отдельных его компонентов: ожирении, инсулинорезистентности, сахарном диабете, артериальной гипертензии, стеатозе печени и других его проявлениях.

Впервые показано, что сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» обладают гиполипидемическим, сахароснижающим, гепатозащитным, гипокоагулирующим, антиоксидантным, седативным и противовоспалительным действиями.

Сборы безвредны при длительном применении.

По своим гиполипидемическим, сахароснижающим и другим изученным действиям, растительные сборы превосходят аналогичные действия известных сравнительных препаратов: сахароснижающего сбора «Арфазетин» и гепатопротектора «Легалон» соответственно.

Настои растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» могут быть рекомендованы в качестве биологически активных добавок (БАД) для лечения больных с метаболическим синдромом, а также для его отдельных компонентов.

Результаты экспериментальных исследований диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах фармакологии, эндокринологии и семейной медицины медицинских ВУЗов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Созданы сборы с условными названиями «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» на основе растительного сырья Таджикистана для фитотерапии метаболического синдрома и его отдельных компонентов.

2. Фармакологические исследования сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» проведены на экспериментальных моделях основных компонентов метаболического синдрома.

3. Разработанные сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» оказывают выраженное гиполипидемическое действие на модели экспериментального ожирения у крыс с гиперхолестериновой диетой: снижают концентрацию общего холестерина, триглицеридов, хиломикронов, ЛПНП, одновременно повышают содержание антиатерогенных липопротеидов - ЛПВП и фосфолипидов.

4. Изученные растительные сборы обладают гипогликемическим действием на разных моделях гипергликемии, экспериментальном аллоксановом диабете и на модели экспериментального ожирения.

5. Снижают процессы перекисного окисления липидов и активируют активность антиоксидантной системы защиты.

6. Растительные сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» оказывают гепатопротекторное действие на модели токсического гепатита, вызванного действием CCL₄.

7. Растительные сборы обладают ангиопротективным, седативным действием, а также нормализующим действием на свертывающую систему крови.

8. Сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» являются нетоксичными при длительном применении.

9. Экспериментально обоснованы лечебные эффекты разработанных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» на степень ожирения, гипергликемию, сахарный диабет, жирового болезнь печени, что позволяет рекомендовать их в качестве БАД-ов в комплексном лечении больных метаболическим синдромом или его отдельных компонентов.

Степень достоверности результатов. Научные положения, выводы диссертационной работы подтверждаются: достаточным объёмом экспериментального материала, использованием современных методов биохимической фармакологии, соответствующих критериям для статистической обработки результатов. Выводы и практические рекомендации обоснованы на научном анализе экспериментальных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, пунктам: 1. Поиск биологически активных фармакологических веществ среди растительных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний. 2. Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах химических веществ, проведение направленного синтеза и скрининга фармакологических веществ. 3. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток. 5. Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности фармакологических веществ – токсикологические исследования, включающие изучение токсичности потенциальных лекарственных препаратов и их готовых лекарственных форм в условиях острых и хронических экспериментов на животных, а также оценку возможных специфических видов токсичности и проявление нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние

на репродуктивную функцию, алергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность).

Личный вклад соискателя учёной степени в исследования.

Поиск и анализ литературных источников, сбор лекарственных растений, их сушка и приготовление лекарственных форм проведены непосредственно автором. Экспериментальная часть работы - создание различных моделей гипергликемии и сахарного диабета, экспериментальной модели ожирения, модель токсического гепатита, вызванного CCL₄, приготовление настоев и введение изучаемых лекарственных сборов животным, биохимические и фармакологические методы исследования, разработка дизайна исследования, статистическая обработка и анализ полученных результатов выполнены лично автором.

Апробация и реализация результатов диссертации.

Основные положения диссертации обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях с международным участием в ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибн Сино» (Душанбе, 2014, 2015, 2016, 2017, 2019, 2021, 2023); Всероссийском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2015, 2016, 2017); на Симпозиуме "Растение и здоровье человека "(Душанбе, 2016); Республиканской конференции на тему «Актуальные вопросы медицины и фармации» (Душанбе, 2018); на I-ой Республиканской конференции Фармакологов с международным участием (Бухара, 2020); V международной НПК Курского государственного медицинского университета "Фармакология разных стран" (Россия, г. Курск, 2022); Международной НПК Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (Воронеж, 2022); National conference Unani Medicine for Public Health, International Conference on «Diet and Nutrition in Unani Medicine for Good Health & Well-being» (India, 2019, 2022, 2023); Global Ayush Investment & Innovation Summit (Gujarat, 2022); Международной НПК Самаркандского государственного медицинского университета «Педиатрия и фармация XXI века: проблемы и их решение» (Самарканд, 2022); IV международной НПК «Актуальные вопросы

фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» (Бухара, 2023); НПК БГМУ им. Абуали ибни Сино «Scientific and innovation therapy» (Бухара, 2022,2023); IX Международной НПК, посвящённой 25-летию фармацевтического факультета Воронежского государственного университета «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств» (Воронеж, Россия, 2023); «The II China- Tajikistan Traditional Medicine Symposium» Chengdu, (Китай, 2023).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании межкафедральной экспертной проблемной комиссии по теоретическим и медицинским дисциплинам при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино», протокол №8 от 28.05. 2024 г.).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 36 научных труда, из них – 11 в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан, тезисы докладов на научно–практических конференциях, получен один малый патент Республики Таджикистан на изобретение.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 320 страницах компьютерного текста и включает: введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 4 главы результатов собственных исследований, обзор результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов и список литературы. Диссертация иллюстрирована 100 таблицами и 10 рисунками. Список использованной литературы включает 350 литературных источника, из них 199 на русском языке и 151 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ФИТОФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ И ФИТОТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современное представление о метаболическом синдроме

Метаболический синдром является актуальной медико-социальной проблемой, характеризуется широким распространением и многокомпонентностью, имеет высокий риск смертности (Дзампаева Ж.В., 2022).

Специалисты в области кардиологии, эндокринологии, а также врачи общей практики регулярно сталкиваются с данной патологией в процессе общения с пациентами. Такая частота встречаемости обусловлена высокой распространённостью заболевания среди населения: примерно 20% людей испытывают проблемы, связанные с метаболическим синдромом (МС) (Дедов И.И. и др., 2016; Антонюк, М. В. и др. 2019; Чу С. и др., 2019).

Частота встречаемости метаболического синдрома среди населения высока в регионах Центральной Азии - 10-24%, а в странах дальнего зарубежья 35-40%. По данным научной литературы к 2025 году прогнозируют, что в популяции ожирением будут страдать из числа мужчин 40% и 50% из числа женщин (Голованова Е.В., 2022). Согласно данным ВОЗ (проект «MONICA») число больных с метаболическим синдромом имеет тенденцию к устойчивому росту. По данным научных работ исключительно по происхождению метаболического синдрома, тенденция в масштабах количества людей достигает более чем 2 миллиона.

Согласно «Рекомендациям Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов» (2007г.) МС относится к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (Holt S., 2007). Каждый компонент метаболического синдрома является риском развития поздних осложнений, но их сочетание увеличивает этот риск в несколько раз (Котрова А. Д., и др., 2019).

Профессор Джеральд Ривен признан основоположником концепции метаболического синдрома. В 1988-м году он выступил с лекцией "Роль инсулинорезистентности в заболеваниях человека" в Бантинговском институте колледжа Радклифф в США и опубликовал свои идеи в журнале "Diabetes" (Волков В.П., 2017). На основе своих наблюдений и анализа работ других исследователей, Джеральд Ривен первым предложил концепцию метаболического синдрома (МС). Он утверждал, что все характерные для этой патологии нарушения связаны с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией, увеличением уровня триглицеридов, снижением концентрации липопротеинов высокой плотности и развитием артериальной гипертензии. Джеральд Ривен также ввел в обиход термин "синдром X", известный сегодня как метаболический синдром.

Интерес к метаболическому синдрому прослеживался ещё с древности. Гиппократ в V веке до н.э. отмечал, что «люди с избыточным весом умирают раньше худощавых». Однако систематическое изучение этой проблемы началось только в XX веке (Himsworth H.P., 1939; Jahnke K H. et al., 1969; Kaplan, N.M., 1989; Holt S. 2002; 2007).

За несколько десятилетий теория развития метаболического синдрома эволюционировала, включив разнообразные добавления, связанные с его патогенезом и диагностическими критериями.

Несмотря на почти столетнюю историю изучения метаболического синдрома и значительные достижения в этой области, дебаты о диагностических критериях продолжаются до сих пор. Это обусловлено отсутствием полного понимания патогенеза на молекулярно-генетическом уровне и отсутствием универсальных диагностических стандартов, основанных на доказательной медицине (Мазурина И.В., 2019; Weiss R. et al., 2016).

Основная задача, которую ставят перед собой современные исследователи и практикующие специалисты - это создание эффективных методов лечения и профилактики метаболического синдрома на основе существующих знаний об его особенностях. Исследования в этой области

продолжаются, и это подчёркивает, что история развития понимания и подходов к метаболическому синдрому ещё не завершена (Соколова Е.И., 2009).

1.2. Фитотерапия метаболического синдрома в народной и современной медицине

Метаболический синдром (МС) - острейшая медико-социальная проблема современности и рассматривается не только как часто встречающаяся патология, но и как жизнеугрожающее состояние, поскольку сердечно-сосудистые осложнения МС являются основной причиной смерти во всем мире (Худякова Н.В., 2016; Демешко О. В., 2020; S. Mendis et al., 2011).

В практической медицине для терапии метаболического синдрома широко применяется лечение лекарственными растениями в сочетании с диетой и физическими нагрузками. Фитотерапия более эффективна в начальных стадиях развития метаболического синдрома, когда проявляются только его отдельные компоненты и очень часто первым диагностическим критерием является ожирение. Оправдано лечение фитопрепаратами в начальной стадии заболевания или при легкой степени как монотерапия, при котором можно достичь ремиссии или полного выздоровления. Комплексное применение фитопрепаратов с фармакотерапией способствует снижению дозы препаратов как гормонального, так и синтетического происхождения (Богданова О.Г. и др., 2020).

Известно, что метаболический синдром является многокомпонентным, со сложным патогенезом и множественными этиологическими факторами. В связи с этим, фитотерапия метаболического синдрома должна быть направлена на лечение всех проявляющихся признаках его развития: необходимо, в первую очередь, снизить избыточный вес, повысить толерантность тканей (мышечной, жировой и печени) к инсулину и снизить гипергликемию, нормализовать липидный обмен и реологические свойства крови, корректировать артериальное давление. Определенную роль имеет назначение фитопрепаратов

с целью профилактики и лечения поздних осложнений метаболического синдрома (инсульт, инфаркт миокарда, стеатоз печени, нефропатия и др.).

Растения, способствующие снижению веса и корригирующие нарушенный липидный обмен

По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 300 млн. взрослых людей с избытком массы тела, т.е. 30% жителей планеты страдают ожирением. Известно, что гиперлипидемия и патологические изменения в эндотелии кровеносных сосудов приводят к развитию атеросклероза (Фролова, Э.Б. и др., 2018). В настоящее время предложено достаточное количество гиполипидемических средств таких, как холестирамин, колестипол, производные фиброевой кислоты – клофибрат, ципрофибрат, безафибрат и др., которые не лишены таких побочных эффектов как поражение печени, миопатия, миозит и длительное их применение затруднено (Переверзев А.П. и др., 2021; J. P. Castro, 2015; Satish Ramcumar et al., 2016; Jahad Alghamidi et al., 2018). В связи с этим, актуальной задачей фармакологии является создание новых гиполипидемических средств, с минимальными токсическими эффектами (Ишанкулова Б.А., 2021; Нуралиев Ю.Н., 2021). Несомненно, следует признать перспективными препараты, созданные на основе лекарственных растений, которые лишены побочных эффектов и могут применяться продолжительное время. Наиболее распространенными являются:

1. Растения, понижающие аппетит: алтей, спирулина, лён, зелёный чай, кунжут, при применении эти растения набухают, создавая чувство насыщенности;

2. Растения-термогоники, повышая температуру тела на 0,5-2,0⁰С градусов, ускоряют процессы метаболизма: куркума, кардамон, перец, мята перечная, имбирь, розмарин

3. Растения, обладающие слабительным действием: сенна, крушина, фенхель, укроп, жостер - при нарушении обменных процессов часто наблюдается расстройство функции желудочно-кишечного тракта, и как результат, развивается обстипация, которая усугубляет течение заболевания:

4. Растения – обволакивающего действия – обволакивая слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, препятствуют всасыванию эндогенного холестерина: анис, укроп, фенхель, лен, одуванчик, дуб, женьшень

5. Липотропики, растения, понижающие синтез липидов в печени: петрушка, анис, шиповник, кунжут, пажитник, подорожник, зверобой, родиола

6. Растения, ускоряющие выведение из организма жиры: овёс, одуванчик, аралия.

Растения, обладающие сахароснижающим действием

В современной диабетологии для борьбы с сахарным диабетом используется обширный набор сахароснижающих препаратов. Издавна для терапии сахарного диабета применялись растительные средства на основе эмпирических знаний (Ишанкулова Б.А. и соавт., 2022). Исследования множества учёных подтверждают, что медицинские растения, богатые эфирными маслами и полифенолами, обладают заметным антидиабетическим эффектом (Азонов Дж.А. и др., 2021; Зубайдова Т.М., 2021; Бобрышева Т.Н. и др., 2023). Механизмы гипогликемического действия лекарственных растений разнообразны и на данный момент многие из них остаются не до конца исследованными. Из литературных источников известно, что из растений с сахароснижающим эффектом были изолированы уникальные соединения – гликокинины, химическая структура которых, к сожалению, до настоящего времени не была полностью определена (Нуралиев Ю.Н., 2016; Дедов И.И. и др., 2019; Шапкин В.Е., 2021). Некоторые из этих растений содержат соединения с инсулиноподобным действием, такие, как гликозид мартилин, алкалоид галегин, витамины группы В, оказывающие на углеводный обмен более физиологичное влияние по сравнению с синтетическими лекарственными препаратами (Ишанкулова Б.А.; 2015; Паштецкий В.С., 2018).

В настоящее время известно большое количество сахароснижающих лекарственных растений и ряд антидиабетических сборов (Шарофова М.У. и др., 2019), но, несмотря на это, практическая диабетология и поныне нуждается в новых, более эффективных, фитопрепаратах.

1. Растения, содержащие бигуаниды, замедляют всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте, повышают утилизацию глюкозы мышцами: галега, фасоль, лопух

2. Растения, содержащие инулин: цикорий, топинамбур, артишок, лопух, девясил, одуванчик

3. Растения, стимулирующие регенерацию В-клеток островков Лангерганса: галега, черника, лопух

4. Растения, воспроизводящие эффект инсулина, содержащие хром и цинк

5. Растения, стимулирующие синтез и секрецию инсулина поджелудочной железой: женьшень, радиола розовая, левзея, лопух большой, одуванчик, цикорий, фасоль, пажитник, девясил



Рисунок 1.1. - Лекарственные растения с гипогликемическим действием

Растения, обладающие ангиопротективным действием

Применение антиоксидантной терапии является одним из ключевых элементов комплексного лечения метаболического синдрома и связанных с ним сосудистых осложнений. Этот метод терапии заслуженно относится к патогенетическому, поскольку в настоящее время учёные единодушны во мнении о значимой роли свободных радикалов кислорода в развитии сахарного

диабета и его последствий (Калинченко С.Ю., 2014; Кузнецова Л.А., 2022). Исследование воздействия антиоксидантов природного происхождения, в том числе флавоноидов и прочих соединений, на механизмы перекисного окисления липидов (ПОЛ) представляет значительный научный интерес. Флавоноиды, наряду с их производными, являются гетероциклическими соединениями, которые способствуют снижению проницаемости и увеличению устойчивости стенок кровеносных сосудов благодаря своим антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойствам (Muhidinov Z.K. et al., 2020). Взаимодействие полифенольных компонентов фитопрепаратов со свободными радикалами приводит к замедлению процесса липопероксидации в организме за счёт формирования менее активных фенольных радикалов. Также они способствуют более эффективной утилизации окисленных липидов. Препараты антиоксидантной группы, оказывая ингибирующее действие на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), способствуют стабилизации структуры клеточных мембран, восстанавливая их проницаемость, улучшая микроциркуляцию и активизируя процесс утилизации токсичных продуктов липопероксидации. В качестве интегрального результата этого механизма действия наблюдается предотвращение серьёзного разрушения тканей органа и стимуляция регенеративных процессов в нём (Кузнецова Л.А. и соавт., 2022).

Согласно литературным данным, природные антиоксиданты (фенол, кверцетин, рутин, каротин, лецитины, аскорбиновая кислота, лимонная кислота, токоферол, госсипол) содержатся в большом количестве в овощах и фруктах синего, чёрного, красного и оранжевого цветов и обладают кисло-сладким или кислым вкусом. К таким продуктам относятся ежевика, черника, виноград, разнообразные цитрусовые, сливы и прочие. Орехи также являются богатым источником этих веществ. В мире лекарственных растений антиоксидантные свойства проявляют шиповник, душица, шалфей, боярышник, ромашка, полынь горькая и тысячелистник.

Экспериментально доказано, что лекарственные растения, обладающие антиоксидантным действием, параллельно оказывают панкрео- и

гепатопротекторный эффекты, что имеет важное практическое значение в лечение метаболического синдрома и его осложнений (Gralas-Delamarche, 2019).

Растения, обладающие гепатопротекторным действием

Одним из органов мишени метаболического синдрома является печень. Избыточная масса висцерального жира обуславливает высокое содержание циркулирующих свободных жирных кислот, увеличивается их поступление в печень, в результате в гепатоцитах повышается синтез триглицеридов, атерогенных ЛПОНП и понижается содержание ЛПВП, которые являются антиатерогенными. Развивается стеатоз печени (жировая дистрофия), одновременно развивается окислительный стресс с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита (Корнеева и др. 2015; Волков В.П., 2017; Мироджев Г.К., 2021).

В связи с этим, при фитотерапии метаболического синдрома является весьма актуальным назначение лекарственных растений с гепатозащитным действием. Среди лекарственных растений, которые широко используются для лечения и профилактики заболеваний печени, является известная всем расторопша пятнистая, содержащая большое количество флаво-лигнанов: силибинин, изосилибинин и др. Препараты расторопши пятнистой, наряду гепатопротекторным действием оказывают антиоксидантное, детоксицирующее, мембраностабилизирующее, иммуностимулирующее действие, стимулируют биосинтез белков и фосфолипидов (Вышковского Г.Л., 2007).

В настоящее время на основе расторопши пятнистой фармацевтическими фирмами разных стран разработано множество лекарственных препаратов: Легалон («Madaus», Германия); Гепарсил («Стиролбиофарм», Украина); Карсил («Sopharma», Болгария); Силибин («Вифитех», Россия).

Известными растительными гепатопротекторами также являются: чистотел, дымянка, артишок, цикорий, тысячелистник, кассия и др.

Механизм гепатозащитного действия лекарственных растений обусловлен наличием в их составе полифенолов, фенольных соединений, оказывающих антиоксидантное действие, восполняющих дефицит антиоксидантных молекул в клетках печени, что делает гепатоциты более устойчивыми к повреждению. Некоторые лекарственные средства растительного происхождения способствуют нормализации метаболических процессов и восстанавливают структурно-функциональную целостность клеточных мембран гепатоцитов. Кроме того, растительные препараты, благодаря наличию в их составе эфирных масел, кумаринов, витаминов, каротиноидов, органических кислот и ряда других биологически активных веществ (БАВ) лекарственных растений, также оказывают желчегонное, гиполипидемическое и гипогликемическое действие, дополняя их гепатопротекторный эффект.

Растения, обладающие антикоагулянтным действием

Оценка показателей активности свертывающей системы крови имеет важное практическое значение и должна быть включена в план доклинических экспериментальных исследований новых лекарственных средств, в том числе растительного происхождения. (Остапенко Д.П. и др., 2023). Особенно важны эти результаты при оценке лекарственных препаратов, рекомендуемых для фитотерапии метаболического синдрома.

Многочисленными исследованиями обнаружено, что при гипергликемии, дислипидемии, при дефиците инсулина очень часто наблюдается изменение адгезивной активности тромбоцитов, с изменением их формы и размеров (Petric G.G. et al., 2014; Adane T. et al., 2021). Гипергликемия сопровождается повышенным выбросом свободных радикалов, которые ингибируя активность простаглицина и увеличивая синтез тромбоксана способствуют повышению адгезии и агрегации тромбоцитов. Кроме этого, в крови появляются молодые, крупные и высокоактивные тромбоциты в результате индукции метаболического влияния на мегакариоцитопоэз (Xiaoling Lee et al., 2021).

Определенную роль в регуляции гомеостаза имеет эндотелий сосудов. Метаболические изменения вызывают структурно-функциональные изменения эндотелия - эндотелиальную дисфункцию с последующим развитием митохондриальной дисфункции.

Изменения показателей свертывания крови при сахарном диабете выявляются на всех этапах коагуляции: отмечается повышение содержания тканевого фактора, протромбиновых фракций, фибриногена, фактора Виллебранда, VII, VIII, IX, XI, XII факторов свёртывания крови, активацией калликреин-кининовой системы (Barillari G., Fabro E., et al., 2014). Длительное повышение уровня гликемии характеризуется увеличением содержания фактора Виллебранда; при нормализации уровня гликемии содержание фактора Виллебранда тоже понижается (Targer G., et al., 2005). Фактор Виллебранда является индикатором повреждения эндотелиальных клеток.

В патогенезе развития поздних осложнений метаболического синдрома или его отдельных компонентов лежит состояние гемостаза, активность свертывающей системы. В настоящее время для коррекции гиперкоагуляции предложена большая группа препаратов: антиагреганты, антикоагулянты и фибринолитические средства, но при этом есть высокая частота возникновения побочных эффектов и трудности в подборе их терапевтической дозы, требующей постоянного контроля активности свертывающей системы крови. В связи с этим, со стороны ученых ведутся исследования в области изучения и создания антикоагулянтных средств растительного происхождения. Известны растения, обладающие корригирующим действием на свертывающую систему крови: анис, виноградные косточки, ива, имбирь, клевер, донник и др. Большой интерес представляет крапива двудомная (Мусозода С.М., 2022; Bone K., et al., 2019).

Растения, обладающие седативным и антидепрессивным действием

Метаболический синдром очень часто сопровождается расстройством настроения, тревогой, раздражительностью. Возможный механизм развития этих симптомов связан с нарушением вегетативной нервной системы,

нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, с нарушением гемостаза, а также ведением неправильного образа жизни (булемия, курение, избыточное потребление жиров и легкоусвояемых углеводов).

Хронический стресс может играть значимую роль в развитии метаболического синдрома, поскольку он ведёт к повышению симпатической активности скелетных мышц. (Chandola T., 2006). Это, в свою очередь, может привести к снижению активности липопротеинлипазы - фермента, участвующего в метаболизме липопротеинов. Снижение активности липопротеинлипазы предрасполагает к развитию дислипидемии, состоянию нарушенного липидного обмена, которое играет центральную роль в формировании метаболического синдрома (Юрьева Э.А. и др., 2020). Кроме того, при стрессовых ситуациях увеличивается выброс кортизола, который является антагонистом инсулина (Гулов М.К., и др., 2023). Согласно литературным данным, при хроническом стрессе метаболический синдром у мужчин развивался вдвое чаще, а у женщин этот риск возрастал в 5 раз больше по сравнению с лицами, у которых отсутствовал стресс на работе. В соответствии с проведенными исследованиями, существует обратная корреляция между уровнем занимаемой должности работающих лиц и вероятностью развития метаболического синдрома (МС). Это означает, что сотрудники, занимающие более высокие должности, демонстрируют меньший риск возникновения МС по сравнению с их коллегами, занимающимися менее высокопоставленными ролями (Мазурина Н.В., Лескова И.В., 2019; Tarani Chandola, Eric Brunner, 2006). В связи с вышеизложенным, актуальным является коррекция не только соматических компонентов метаболического синдрома, но и коррекция эмоционального состояния больных.

К растениям, обладающим седативным и антидепрессивным действием относятся: зверобой, анис, мята, валериана, барбарис, пустырник, хмель, фенхель, мак самосейка, магнолия, инжир, куркума и др.

Растения, влияющие на секрецию желез желудка

Основные компоненты метаболического синдрома - ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия с развитием атеросклероза и другие обменные нарушения - тесно связаны с функциональным нарушением органов пищеварения. Согласно литературным данным, у больных с метаболическим синдромом очень часто выявляется поражение желудка и 12 перстной кишки, обусловленные нарушением микроциркуляции в этих органах, в результате нарушения пищевого поведения, гормональным дисбалансом и выбросом различных медиаторов воспаления (Урсова Н.И., 2017; Комиссаренко И.А., 2022). При клинических исследованиях, проведённых больным с метаболическим синдромом, выявлен синдром неязвенной диспепсии (61%) и снижение кислотообразующей функции желудка (82%), у которых эндоскопически обнаружен атрофический гастрит (Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., 2005).

В связи с вышеизложенным, в фитотерапии метаболического синдрома актуальным является назначение лекарственных растений для коррекции функциональных нарушений ЖКТ, а именно повышающих секреторную деятельность этих органов.

К растениям, повышающим секрецию желез желудка, относятся: кориандр, тмин, душица, фенхель, укроп (содержащие эфирные масла), полынь, аир, подорожник (содержащие горечи).

На кафедре фармакологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» под руководством профессора, д.м.н. Ишанкуловой Б.А. были изучены фармакологические свойства жидкого экстракта из незрелых плодов винограда культурного с условным названием «Гураоб» и экспериментально доказано, что данный экстракт достоверно повышает секрецию желез желудка, что позволяет рекомендовать его в качестве БАД-а для лечения гипоацидного гастрита и ахилии (Ишанкулова Б.А., 2012; Исмаев С.Н., 2013).

1.3. Экспериментальные модели ожирения

В настоящее время для воспроизведения ожирения у экспериментальных животных предложено два вида моделей: модель алиментарного ожирения и генетическая модель ожирения (путём искусственного мутирования генов) (Макарова М.Н., Макаров В.Г., 2018).

Алиментарное ожирение вызывается путём различных диет

А) гиперхолестериновая диета (включение в рацион жиров, особенно животного происхождения).

Б) углеводная диета (диета, обогащенная фруктозой и сахарозой).

В) западная диета (сочетанное введение жиров, углеводов и соли в значительном количестве).

Г) диета «кафетерий» (несбалансированное введение в рацион жиров, углеводов, пряностей, кондитерских изделий, полуфабрикатов).

Д) модели психогенного переедания (использование ароматной пищи).

Для моделирования алиментарного ожирения в экспериментальных исследованиях используются различные виды лабораторных животных, включая мышей, крыс, кроликов, собак, свиней и нечеловекообразных обезьян. Однако, наиболее традиционными и предпочтительными являются мыши и крысы. Эти виды животных особенно удобны для исследований из-за их доступности, быстрого размножения, неприхотливости в питании и склонности к перееданию. Эти характеристики делают их идеальными кандидатами для изучения механизмов и последствий ожирения, вызванного пищевым избытком.

При проведении своего исследования для моделирования ожирения у животных нами был выбран метод алиментарного ожирения, основанный на использовании гиперхолестериновой диеты. Этот подход этиологически и патогенетически приближен к ожирению у человека, что делает данную диету одной из наиболее эффективных для моделирования данного состояния. В течение двух недель животным назначалась диета, содержащая 2,5%

холестерина, 0,12% метилурацила и 30% растительного масла, которое сначала подогревали до высокой температуры, а затем охлаждали до достижения комнатной температуры (Хабриев Р.У., 2005). Применяемая модель ожирения вызывала не только увеличение массы тела и изменение морфометрических показателей, но и способствовала развитию метаболического синдрома, проявляющегося снижением толерантности к глюкозе, дислипидемией (увеличение уровня холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности при одновременном снижении уровня липопротеинов высокой плотности), умеренной артериальной гипертензией, дисфункцией сосудистого эндотелия и стеатозом печени (Хабриев Р.У., 2006; Кравчук Е.Н., Галагудза М.М., 2014; Байрашева В.К. и др., 2019). Согласно литературным данным, при гиперхолестеринемической диете, пища «обогащенная липидами» снижает экспрессию инсулиновых рецепторов, уменьшается количество регулируемого инсулином переносчика глюкозы (GLUT4), понижается окисление жирных кислот (Елагина А.А. и др. 2020).

1.4. Экспериментальные модели гипергликемии и сахарного диабета

Для изучения этиопатогенетических механизмов сахарного диабета проведены многочисленные исследования, однако, многие проблемы этого заболевания до конца ещё не изучены. Поэтому, для выяснения ряда важных вопросов было создано множество экспериментальных моделей сахарного диабета. С их помощью можно получить ответ о роли возрастного фактора, значение клеточной чувствительности к инсулину, роли ожирения в патогенезе диабета, а также выяснения механизмов действия сахароснижающих лекарственных средств.

В настоящее время известно несколько способов воспроизведения моделей экспериментального диабета: хирургический способ (частичная или полная панкреэктомия), химическая модель (путём введения химических соединений, вызывающих панкреонекроз), эндокринная модель (путём длительного введения гормонов), иммунная модель (путём введения антител

против инсулина), генетическая модель (путём выведения чистых линий мышей с наследственно обусловленной формой диабета). Наиболее доступной моделью является химическая модель путём введения аллоксангидрата. Диабетогенное действие аллоксангидрата проявляется только при парентеральном введении.

1.5. Химико-фармакологическая характеристика лекарственных растений, входящих в состав сборов, их применение в медицине

1.5.1. Сбор «Маранкхуч»

Цикорий обыкновенный - Cichorium intybus L.

Поиск новых видов растений, актуальных для детального изучения и создания на их основе современных эффективных лекарственных форм достигается путём анализа опыта народной и традиционной медицины. В произведениях крупнейших врачей древнего мира Сушруты, Гиппократ, Гален, А. Цельса, а также в трудах Абуали ибни Сино имеются сведения, накопленные народной медициной. Одним из растений, о котором упоминают в их трудах и которое зарекомендовало себя в традиционной медицине, является цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus L.*). Это многолетнее травянистое растение из семейства астровых (*Asteraceae*) применяется в различных странах благодаря своим лечебным свойствам. Цикорий обыкновенный известен своими гипогликемическими, гепатопротекторными, жаропонижающими и иммуномодулирующими эффектами и включен в Государственную гомеопатическую фармакопею Китая и Германии (Сайбель О.Л. и др., 2021). Корни цикория занимают своё место в фармакопеях многих стран, включая Россию, Беларусь, Польшу, Чехию, Швецию, Францию, Венгрию и в некоторых других государствах, что подчеркивает их значимость в традиционной и современной фармакологии.

Цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus L.*) имеет долгую историю использования, уходящую корнями в древность, о чём свидетельствуют упоминания в трудах древнегреческих учёных, таких как Теофраст и

Диоскорид. Они называли это растение *Kichore* и *Kichorion*, что подчеркивает его способность процветать в местах, нетронутых человеком, таких как окраины полей. Этимология латинского видового названия "*intybus*" многогранна: с одной стороны, она может происходить от греческого слова «*entomos*», что означает «надрезанный», как-бы отражает форму листьев цикория. С другой стороны, происхождение может быть связано с латинским «*tubus*», переводящимся как «трубка» и указывающим на полый стебель растения.

В Германии цикорий известен как "*Wegewarte*", что переводится как «сторож дорог» или «подорожник», что ещё раз подчеркивает его склонность расти вдоль дорог и полей. Это название отражает его адаптивность и привязанность к определённым ландшафтам, демонстрируя устойчивость и универсальность как растения, способного адаптироваться к различным условиям среды. В древней азиатской медицине Авиценна *Cichorium intybus* Цикорий обыкновенный по-арабски называл «*hindabo*». А по свойствам цикорий Авиценна уподоблял латуку, тем, что оба открывают закупорки, а цикорий превосходит латук, по мнению его, при откупоривании печени. «Цикорий как он есть в природе, является холодным в первой степени и в свежем виде влажным, а естество сушеного цикория является сухим в первой степени. После поджарки корни и семена становятся холодно сухими, в зависимости от степени жарки. Также настолько силён горький в свойстве лекарства, столько он хорошо растворяет излишки, полезен от закупорки, при опухоли и раке, а также уничтожает вирусы, микробы, грибки и паразиты». Великий Авиценна отмечал, что горечь цикория становится более интенсивной под воздействием солнечного света. Он указывал, что «цикорий способствует устранению затруднений в работе внутренних органов и сосудов, умеренно укрепляет функцию кишечника, не вызывая сильного закрепления». Сок цикория, смешанный со свинцовыми белилами и уксусом и использованный как мазь, Авиценна называл чудесным средством для локального охлаждения. При подагре рекомендовалось применение лекарственных повязок из цикория

на пораженные суставы. Он также упоминал положительное воздействие цикория на глаза, в том числе снятие воспалений и бельма при помощи млечного сока дикого цикория. Авиценна советовал использовать цикорий в сочетании с ячменной мукой для повязок при различных недугах, подчеркивая его способность укреплять сердце благодаря его охлаждающим свойствам, контрастирующим с "огненной натурой" сердца. Он также утверждал, что полоскание горла раствором из сока цикория с кассией помогает при опухолях горла, а сам цикорий благотворно влияет на пищеварение, успокаивает тошноту и воспаление, вызванное желчью, и укрепляет желудок, особенно при расстройствах, связанных с "горячей натурой". Цикорий рекомендуется для поддержки функций печени независимо от её состояния и особенно полезен при "горячей натуре". В отличие от других холодных овощей, цикорий менее вреден для "холодной природы" печени. Авиценна отмечал, что потребление цикория, особенно дикого и в сочетании с уксусом, может способствовать укреплению желудка, а также указывал на его полезность при лихорадочных состояниях и как средство первой помощи при укусах различных насекомых и рептилий, включая скорпионов и змей, при этом рекомендуя применение повязок из цикория с его корнями в смеси с толокном. Цикорий - наиболее часто применяемое холодное лекарство для борьбы с различными горячими заболеваниями. Он обладает противовоспалительным, мочегонным, сосудорасширяющим, желчегонным, успокаивающим действием (Канон врачебной науки, 2012). Это растение содержит значительное количество, разжижающее жидкость, средство – ацетилсалициловую кислоту, что является очень ценным при профилактике и лечении желчекаменной и мочекаменной болезни при малых дозах применения, а при использовании в больших дозах растворяет атеромы и бляшки внутри сосудов при атеросклерозе и коронаросклерозе мозга и сердца (Кузина О.С., 2022). А также он успешно используется при артритах, подагре и ревматизме. В производстве биологически активных пищевых добавок и диетических продуктов находят применение и культивируемые сорта обыкновенного цикория. Это расширяет

возможности использования данного растения в сфере здорового питания и позволяет более полно извлекать пользу из его уникальных свойств.



Рисунок 1.2. - Цикорий обыкновенный - *Cichorium intybus* L.

Цикорий обыкновенный является ценным источником биологически активных веществ, что делает его важным компонентом в традиционной и современной фитотерапии. Корни этого растения богаты различными кислотами, включая кофейную, хлорогеновую, аскорбиновую и цикориевую кислоты, содержание которых может достигать до 30% от сухой массы. Кроме того, в состав корней входят флавоноиды, алкалоиды, оксикумарины и терпеноиды (Petrooulos et al., 2017; Malik, Rehman, 2021).

Исследования показывают, что корни цикория богаты полисахаридом инулином, его содержание в корнях достигает 40-60%, а в аэральная часть растения колеблется в диапазоне 40-50%. Это делает цикорий ценным растением для получения инулина, используемого в пищевой промышленности и медицине. Особенностью корней является также присутствие интибина, который придает растению специфический горький вкус, играющий важную роль в его лекарственных свойствах.

В исследовании, проведенном I. Schormuller и его коллегами в 1961 году с использованием методов газовой хроматографии, было установлено наличие в сухих порошковых экстрактах корней цикория обширного спектра

органических кислот. Среди них особо выделяются уксусная, яблочная, янтарная и лимонная кислоты, а также молочная и винная кислоты, которые оказывают значительное влияние на фармакологическую активность растения. Эти кислоты способствуют реализации антиоксидантных и метаболических свойств цикория.

Кроме того, в корнях цикория обнаружены фенолкарбоновые и жирные кислоты, включая линолевую, пальмитиновую, линоленовую и стеариновую кислоты. Найдены стерины, такие, как α -амирин, таракастерол и β -ситостерол, а также смолы и холин. Эти соединения обогащают растение полезными для здоровья человека свойствами, например, поддерживая здоровье сердечно-сосудистой системы и пищеварения.

Важным аспектом исследований Яворского О. И. и Роговской Л. Я. (1994) является выявление способности корней цикория аккумулировать микроэлементы, включая никель, цирконий и ванадий, а также содержать в больших количествах железо, хром, цинк и медь. Эти микроэлементы способствуют укреплению иммунной системы и общему улучшению состояния здоровья.

Наконец, корни цикория источают оксикумарины (эскулетин, умбелиферон, эскулин и цикориин) и ряд флавоноидов, что обуславливает их применение в создании лекарственных препаратов и биологически активных добавок (Rees S. B. и Harborne J. B., 1985).

В аэральная часть цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) были идентифицированы различные оксикумарины, включая эскулетин, цикориин (цикорин), эскулин, скополетин и умбелиферон. Согласно данным некоторых авторов, среди выявленных оксикумаринов особенно выделяются эскулетин и цикорин, превалирующие по содержанию над другими компонентами (Демьяненко В. Г. и Драник Л. И., 1971). Исследования показали, что эскулетин и его гликозиды в соцветиях и листьях цикория достигают до 0,96% от сухой массы растения (Федорин Г. Ф. и соавт., 1974). В траве найдены флавоноиды апигенин, лютеолин глюкопиранозид, кверцетин и кемпферол. Присутствуют

оксикоричные кислоты (цикориевая, кофейная, хлорогеновая, неохлорогеновая), тритерпены, пирон малтол, а также аскорбиновая кислота (10 мг%), каротин (1,3 мг%), витамины В1 (0,05 мг%), В2 (0,03 мг%), РР (0,24 мг%), марганец (12 мг%) и железо (0,7 мг%).

Исследование 2002 года (Norbaek R. и соавт.) показало, что голубой пигмент язычковых цветков цикория содержит специфические компоненты. В листьях растения обнаружен ациллированный гликозид цианидина, а в семенах — протокатехиновый альдегид. Эти данные подтверждают наличие богатого и разнообразного состава активных биологических соединений в различных частях цикория.

Цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.) является ценным растением в арсенале традиционной медицины многих стран и активно применяется при лечении заболеваний печени благодаря своим гепатопротекторным свойствам. Эффективность цикория в защите и поддержании функций печени в значительной степени обусловлена содержащимися в нем фенольными соединениями. Среди них особую роль играют эскулетин, цикориин, а также цикориевая, хлорогеновая и кафтаровая кислоты. Эти вещества способствуют уменьшению воспалительных процессов в печени и стимулируют ее восстановительные механизмы, что делает цикорий важным ресурсом для поддержания здоровья печени. В условиях острого экспериментального токсического гепатита было установлено, что предварительное введение цикория снижает токсическое действие на клетки печени. Гистологическое исследование показало, что введение экстракта травы цикория обыкновенного животным уменьшает дистрофические изменения гепатоцитов (Сайбель О. Л. и др., 2021).

Цикорий обыкновенный с давних времен зарекомендовал себя в народной медицине как эффективное средство для лечения сахарного диабета. Гипогликемический эффект, которым обладает цикорий, обусловлен присутствием в его составе инулина. Исследование, проведенное С. Arullani в 1937 году, показало, что потребление от 200 до 300 граммов сырья цикория

может привести к снижению уровня глюкозы в крови на 18 – 44%. Этот эффект достигается благодаря введению в организм полисахаридного комплекса, где инулин выступает в качестве структурной основы. Такое воздействие способствует нормализации углеводного обмена через использование фруктозы - сахара, который не зависит от инсулина.

Дополнительные исследования (Аллаева М., 2017) подтвердили гипогликемические свойства цикория обыкновенного. Основой такого воздействия является стимуляция образования метаболически активной формы глюкозы, что, в свою очередь, активизирует ее метаболизм в тканях (Усманова З.У., 2020). Эффективность цикория в улучшении функций печени, особенно при диабете, подтверждена научными исследованиями, главным образом, за счет содержащегося в нем инулина. Этот компонент не только помогает в лечении атеросклероза, ожирения и различных интоксикаций, но также его производные проявляют противоопухолевую активность (Митрофанова И.Ю. и др., 2018). Инулин выделяется своей уникальной способностью формировать комплексы с такими минералами, как кальций, барий и стронций. Эта особенность позволяет инулину эффективнее, чем пектину, удалять из организма ионы тяжелых металлов, токсины и радионуклиды. Кроме того, цикорий стимулирует секрецию желудочного и кишечного соков, улучшая аппетит, а инулин, являясь источником растворимых пищевых волокон, способствует поддержанию здоровья кишечника, выступая в роли пребиотика (Madrigal Sangronis, 2007). В работах других авторов отмечается, что пребиотики способствуют росту полезных кишечных микроорганизмов, включая лакто- и бифидобактерии (Roberfroid, 2001). Дополнительно, пребиотики могут активизировать иммунную систему и способствовать снижению количества патогенных бактерий (Liu Ivarsson at all., 2012). По результатам исследований, проведенных Хассаном и его коллегами в 2014 году, было выявлено, что экстракты цикория обыкновенного и горькой полыни обладают высокой антигельминтной активностью в желудочно-кишечном тракте животных, применяясь в различных концентрациях.

Шиповник Гундский - Rubus caesius

Другим лекарственным растением, представляющим интерес многих исследователей, является шиповник. В Таджикистане произрастает несколько разновидностей шиповника: шиповник Акбурыйский, шиповник Беггера, шиповник Гундский, шиповник Федченко, шиповник обыкновенный, шиповник карликовый и шиповник щитконосный (Ходжиматов М., 1989). Шиповник Гундский - один из лучших витаминосов, его плоды отличаются самым высоким содержанием аскорбиновой кислоты и каротина по сравнению с другими видами шиповника в Таджикистане. Фармакопейным сырьем являются плоды шиповника.

Шиповник морщинистый (*Rosa rugosa*), отличающийся крупными шаровидными плодами, произрастает на побережьях Балтийского моря, в районах Янтарного и Приморска. Шиповник собачий (*Rosa canina*) является одним из самых известных и распространенных видов в России, привлекая внимание длительным периодом цветения и плодоношения, что делает его не только полезным, но и декоративным растением.

Благодаря уникальному химическому составу, плоды шиповника широко используются в фармацевтической и медицинской индустрии. В производстве лекарственных препаратов применяются не только плоды, но и корни, а также цветки шиповника, что расширяет возможности их использования и увеличивает терапевтическую ценность растения. Препараты на основе плодов шиповника преимущественно применяются для лечения анемии, артрита, заболеваний мочеполовой системы, а также для стимуляции работы половых желез, остановки кровотечений и укрепления стенок сосудов. Плоды шиповника ценятся не только за их обширное применение в лечебных целях, но и за их роль в профилактике желчнокаменной болезни. Особенно высокое содержание аскорбиновой кислоты (витамина С) в плодах делает их мощным природным средством, обладающим антиоксидантными и детоксикационными

свойствами. Витамин С способствует эффективному удалению из организма различных вредных и токсичных веществ.



Рисунок 1.3. - Шиповник Гундского- *Rubus caesius*

Флавоноиды, относящиеся к классу растительных фенольных соединений, выполняют защитную функцию, предохраняя растения от различных неблагоприятных воздействий внешней среды. Когда эти вещества поступают в организм животных с пищей, они также оказывают положительное влияние, несмотря на то, что производятся организмом в значительно меньших количествах по сравнению с растениями. В животном организме флавоноиды сохраняют свои защитные свойства и постоянно присутствуют в крови, лимфе и межклеточной жидкости, воздействуя на рецепторы клеточной сигнальной системы. Антиоксиданты — это вещества, способные нейтрализовывать активные формы кислорода, различные реактогенные окислители и свободные радикалы, ведущие к частичной или полной инактивации этих потенциально вредных молекул. В медицинской практике лекарства с антиоксидантной активностью находят широкое применение для лечения и профилактики множества заболеваний (Шарофова М.У., 2022) Флавоноиды, обладающие антиоксидантными свойствами и разнообразной биологической активностью, являются предметом многочисленных исследований, результаты которых подтверждают их положительное действие на организм. Плоды шиповника, богатые флавоноидами и аскорбиновой кислотой, проявляют мощное

антиоксидантное действие. Основываясь на данных научной литературы, флавоноиды и их производные, являющиеся гетероциклическими соединениями, играют ключевую роль в укреплении стенок кровеносных сосудов. Они достигают этого за счёт снижения их проницаемости и уменьшения ломкости, благодаря своим антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойствам. Полифенольные соединения, содержащиеся в фитопрепаратах, вступая в реакцию со свободными радикалами, замедляют процесс липопероксидации, который может приводить к повреждению клеточных мембран. Это достигается за счёт образования малоактивных фенольных радикалов, которые, в свою очередь, способствуют более эффективной утилизации окисленных липидов, минимизируя тем самым вред от окислительного стресса. Лекарственные препараты с антиоксидантным действием, благодаря своему ингибирующему воздействию на процессы ПОЛ, способствуют стабилизации структуры клеточных мембран. Они нормализуют проницаемость мембран, улучшают микроциркуляцию и активизируют процесс утилизации токсичных продуктов липопероксидации (Tabit С.Е.,2013). В результате такого комплексного воздействия достигается предотвращение значительных повреждений органов и стимуляция регенеративных процессов в них.

Плоды шиповника, благодаря наличию пектиновых веществ, ускоряют метаболизм и выведение липидов. Пектины не перевариваются и не всасываются в желудке и кишечнике, связываясь с экзогенным холестерином, способствуют его ускоренному выведению из организма, а также обладая жёлчегонным действием, препятствуют застою жёлчи в жёлчевыводящих протоках.

Виноград культурный- Vitis vinifera

Виноград культурный, будучи одним из широко распространенных растений, находит активное применение как в медицине, так и в пищевой промышленности. С древних времен он использовался для лечения

многочисленных заболеваний и по сей день сохраняет свою уникальность и востребованность, благодаря ценным питательным и лечебным свойствам.

В древности использование винограда в медицинских целях получило название ампелотерапии, происходящее от греческих слов «ampelos» — «виноград» и «therapeia» — «лечение». Лечебные свойства винограда подробно описаны в работах выдающегося древнегреческого ученого Диоскорида в I веке нашей эры, а также в трудах врачей Джундишапурской академии III – IV веков нашей эры и знаменитого ученого Абуали ибн Сино, жившего на рубеже X – XI веков. Абуали ибн Сино в своих работах делает акцент на различные способы применения винограда и его продуктов для лечения и поддержания здоровья. Он отмечает, что свежесобранный виноград может вызывать вздутие, в то время как виноград, оставленный созреть до желтения кожуры, благотворно влияет на питание и укрепление тела. Спелый виноград, по мнению ибн Сино, наносит меньше вреда по сравнению с незрелым, а цельные ягоды более питательны, чем виноградный сок.

Особое значение ибн Сино придает винограду и изюму с косточками в лечении болей в кишечнике, а изюм также рекомендуется для поддержания здоровья почек и мочевого пузыря. Он указывает на то, что свежий виноград может стимулировать активность желудка, а сок из листьев виноградной лозы и плоды дикого винограда могут использоваться для лечения кровохарканья, дизентерии и болей в анальной области.

Интересное упоминание делается о "слезах виноградной лозы", которые, по словам ибн Сино, способны разрушать камни. Листья винограда в сочетании с ячменным толокном применяются как лекарственные компрессы для лечения опухолей глаз. Отвар из корней дикого винограда используется как диуретическое средство при водянке, а плоды дикого винограда эффективны при тошноте и кислотности. Зола виноградной лозы, по мнению ибн Сино, может служить противоядием при укусах змей (Канон врачебной науки, 2012).

В традиционной медицине сок, полученный из незрелых плодов винограда, использовался как эффективное средство для стимуляции аппетита и оптимизации процессов пищеварения.

Результаты научных исследований, проведенных сотрудниками кафедры фармакологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино (2014г.), под руководством профессора Б.А. Ишанкуловой, доказали указанные свойства неспелых плодов винограда культурного, который условно назван жидкий экстракт «Гура-об».

Спелые плоды винограда, особенно отличающиеся тёмным окрасом, традиционно применялись в лечении анемии благодаря их высокому содержанию железа и других полезных веществ. В таджикской народной медицине чёрный кишмиш рекомендуется как эффективное средство для поддержания здоровья пациентов с онкологическими заболеваниями и в качестве общеукрепляющего средства при физическом истощении.

Культурный виноград с давних времён применяется в медицине для лечения множества заболеваний, включая проблемы с почками, печенью, легкими и сердечно-сосудистой системой. Этот фрукт эффективен для снижения уровня холестерина в крови, обладает муколитическими свойствами, которые способствуют облегчению отхождения мокроты. Виноград известен своими потогонными, мочегонными и слабительными эффектами. Также он эффективен при лечении анемии, воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, плеврита, туберкулеза легких, бронхиальной астмы, геморроя и других состояний. Важно подчеркнуть, что в народной медицине применяют не только плоды и сок винограда, но и его листья. Листья винограда *Vitis vinifera* L. содержат широкий спектр активных компонентов, включая сахара, кверцетин, инозит, дубильные вещества, каротин, бетаин и аллоксуровые основания, а также протокатехиновую кислоту. Эти вещества обуславливают их использование в различных терапевтических направлениях.

Жидкие экстракты из листьев винограда часто применяются для лечения нарушений обмена щавелевой кислоты, помогая уменьшить её избыточное содержание в организме. Помимо этого, наружное применение экстрактов в

виде полосканий рекомендуется при болезнях ротовой полости, а компрессы из них эффективны при кожных заболеваниях и способствуют ускорению процесса заживления ран.

В народной медицине порошок из листьев винограда используется внутренне при лечении маточных кровотечений, что подтверждается его насыщенным и многогранным составом. Эти применения подчеркивают важность листьев винограда как медицинского сырья в альтернативной терапии.

Листья, побеги и веточки винограда содержат до 2% сахаров и значительное количество органических кислот, что способствует их антиоксидантным и общеукрепляющим свойствам. Виноградные семена насыщены жирными маслами (до 20%), содержат флавофен (дубильные вещества), лецитин, ванилин и уксусную кислоту. Жирное масло придает семенам винограда антиоксидантные и питательные свойства, делая их ценным ингредиентом в пищевой и косметической промышленности. Корни растения богаты витамином С, алкалоидами, гликозидами и дубильными веществами. Все эти компоненты усиливают иммунную защиту и способствуют общему оздоровлению организма. Пикногенолы, найденные в винограде, отличаются выраженной антиоксидантной активностью, что позволяет использовать их для профилактики и терапии оксидативного стресса и сопутствующих заболеваний. Минеральный состав (соли Si, Na, P, Fe, Cu) делает виноград ценным источником микроэлементов, необходимых для поддержания нормального функционирования различных систем организма.

Применение молодых частей винограда (ветки, побеги, усики, листья) в народной медицине основывается на их способности снимать воспаление и жар. Размалывание их вместе с ячменной мукой для создания компрессов помогает при головной боли, жжении в глазах и воспалительных процессах, что делает их эффективным средством для местного применения. Виноградные ветки, повешенные на шею больного падуцей, предупреждают припадки. Листья винограда *Vitis vinifera* L. используются в восточной медицине

благодаря их многочисленным лечебным свойствам. Свежие листья эффективны при кашле и улучшают мужскую потенцию, тогда как сок из этих листьев обладает целебными свойствами для желудка и кишечника. Сгущенный сок листьев при приеме внутрь способен укреплять функцию желудка, останавливать рвоту, лечить кровавую рвоту и язвы кишечника, а также эффективен против желчного поноса. Этот же сок, введенный ректально, действует схожим образом, способствуя заживлению внутренних повреждений и восстановлению функций кишечника. Кроме того, сок листьев винограда используется для стимуляции диуреза, укрепления плода в утробе и стимуляции роста волос при наружном применении. Листья винограда (*Vitis vinifera* L.) обладают лечебными свойствами, в частности, эффективны при кровохарканье. Сироп, приготовленный из сока веток винограда с добавлением сахара, способен улучшить аппетит, лечить похмелье, успокаивать жар, вызванный желчью, и сердцебиение от желчи, а также облегчает тошноту. Однако, стоит учесть, что такой сироп может нанести вред при кашле. Камедь и сгущенный сок виноградника известны своими очищающими и подсушивающими свойствами. Их употребление с вином значительно очищает селезенку, способствует дроблению камней в мочевом пузыре и почках. Наружное применение сока растения с вином после предварительной обработки кожи содой может лечить экзему. Кроме того, смесь камеди или сгущенного сока виноградника с оливковым маслом при наружном использовании укрепляет волосы, делая их более здоровыми и крепкими. Сок, полученный при сжигании ветвей виноградника, используется наружно для лечения кожных заболеваний, таких как бородавки, веснушки и лишай. Эффективность сока повышается при смешивании его с изюмом, что усиливает его противомикробные и восстанавливающие свойства.

В современной народной медицине свежие листья винограда применяются для облегчения запоров благодаря их слабительному действию. Холодный настой листьев используют для укрепления зрения и лечения ревматизма за счет антиоксидантных компонентов, содержащихся в листьях.

Отвар из листьев винограда помогает ощелачивать мочу, что способствует растворению уратных камней в почках и может облегчать симптомы подагры. Такой отвар используется также для снижения уровня сахара в крови, что делает его полезным при лечении диабета. Порошок из сушеных виноградных листьев применяют для остановки носовых кровотечений, вдыхая его. Этот же порошок используют как антисептическое средство для лечения гнойных ран, способствуя их очистке и заживлению. Виноградные семена оказывают кровоостанавливающее действие, особенно эффективное при маточных кровотечениях, благодаря высокому содержанию антиоксидантов и других биоактивных веществ, способствующих свертыванию крови.



Рисунок 1.4. - Виноград культурный- *Vitis vinifera*

Кожица винограда богата дубильными и красящими веществами, содержит энин и эфирные масла, что делает её полезной для использования в косметологии и медицине. Семена винограда включают до 20% эфирного масла, состоящего из глицеридов насыщенных и ненасыщенных жирных кислот: стеариновой, олеиновой, линолевой и эруковой. Также в семенах присутствуют дубильные вещества, флвофен, лецитин, ванилин и уксусная кислота, что обогащает их антиоксидантными, питательными и антисептическими свойствами (Холматов Х.Х. и соавт., 1984).

Листья винограда содержат примерно 2% сахара и от 103,8 до 403 мг% витамина С, обогащены каротином, инозитом, кверцетином, бетаином и

аллоксуровыми основаниями. Также в их состав входят протокатеховая кислота и органические кислоты, такие как яблочная и винная, что делает их полезными для здоровья за счет антиоксидантных и восстанавливающих свойств (Дамиров И.А. и соавт., 1982).

Молодые листья и веточки культурного винограда в таджикской народной медицине традиционно использовались для лечения гипертонической болезни и сахарного диабета. Это применение основывается на их высоком содержании полезных компонентов, способных влиять на уровень сахара в крови и артериальное давление. Для лечения применяют настой из листьев винограда (Турова А.Д., 1974; Холматов Х.Х. и соавт., 1984). Семена винограда в виде отвара (1:10) используются в народной медицине как мочегонное средство (Турова А.Д., 1974).

В современной медицинской практике широко используются различные части винограда, включая плоды, сок и листья, для терапии многих заболеваний. К. Кант в 1913 году указывал на то, что сок винограда способен активизировать метаболические процессы и усиливать секреторную функцию желудка. Его применение было эффективным при таких состояниях, как рахит, геморрой, сердечная недостаточность, а также при хроническом гастрите с ахлоргидрией, хроническом поносе и опухолях печени. Виноградный сок обладает вяжущими и растворяющими свойствами (Нуралиев Ю.Н., 1988).

Виноград, содержащий множество биологически активных компонентов, способствует улучшению аппетита и стимулирует секреторную функцию желудочно-кишечного тракта, обладает жаждоутоляющими и диуретическими свойствами. Благодаря богатому содержанию витаминов группы В и С, а также таких микроэлементов, как железо, кобальт, медь и цинк, виноград усиливает процесс кроветворения в костном мозге. Витамин С в сочетании с витамином Р значительно укрепляет стенки капилляров, помогая предотвратить развитие воспалительных процессов, в то время как совместное действие с витамином К способствует кровоостанавливающему эффекту (Нуралиев Ю.Н., 1988). Виноград, благодаря своему богатому составу, включающему калий, фосфор и

кремний, а также способствующему усиленному выделению мочевой кислоты, не только помогает растворять уратные камни в почках, но и предотвращает их формирование (Волынский В.Г. и соавт., 1974). Листья винограда усиливают экскрецию щавелевой кислоты из организма, что особенно полезно при атаках подагры. При гипертонической болезни рекомендуется использовать настой из листьев винограда в разведении 1:10, который способствует нормализации артериального давления.

Листья винограда культурного по содержанию биологически активных веществ не уступают его плодам и семенам (Ишанкулова Б.А.). Экспериментально на модели аллоксанового диабета, доказана гиполипидемическое, гипогликемическое, гепатопротекторное и противовоспалительное действие листьев винограда культурного. (Ишанкулова Б.А.)

Ежевика сизая - *Rubus caesius* L.

Очень важно при изучении лекарственных растений и создание на их основе сборов для фитотерапии метаболического синдрома, наличие достаточной сырьевой базы и были широкого спектра действия, т.е., наряду с гипогликемическим, гиполипидемическим, гепатопротекторным действиями, обладали антиоксидантным действием. В этом плане особенно ценными являются растения, содержащие флавоноиды, фенольные кислоты, антоцианы и полифенолы. Недавние научные исследования установили, что антиоксидантная эффективность фенольных соединений напрямую зависит от их молекулярной структуры. Флавоноиды проявляют высокую активность в образовании стабильных комплексов с ионами тяжелых металлов. Они также выступают в роли донаторов атомов водорода, что значительно повышает их способность нейтрализовать свободные радикалы и защищать клеточные структуры от оксидативного повреждения (Демешко О.В. и др., 2019, Меньщикова Е. Б.и др. 2012). Одним из таких растений является ежевика сизая- *Rubus caesius* L., которая произрастает в диком виде с незапамятных времен.

Полезными свойствами обладают не только ягоды ежевики, но его листья. Уже в древности люди знали о полезных свойствах и противопоказаниях листьев ежевики. В Древней Греции лечили с их помощью подагру и артроз. В Риме целители укрепляли десны, выводили бородавки. Еще тогда людям было известно, что листья ежевики обладают ранозаживляющим действием. Они делали пластырь из листьев этого растения на рану.



Рисунок 1.5. - Ежевика сизая - *Rubus caesius*

Многочисленные исследования демонстрируют, что листья сизой ежевики обогащены флавоноидами, аскорбиновой кислотой, эфирными и органическими маслами, а также фитонцидами. Кроме того, в их состав входят различные органические кислоты, включая молочную, яблочную, щавелевую и винную, которые соседствуют с дубильными веществами (около 14%), танинами и витаминами группы В, А и Е. Выявлено наличие 16 элементов, 7 из них относятся к макро- (Fe, Si, P, Mg, Ca, Na, K), 7 микро- (Zn, Mn, Sr, Cu, Ni, Al, Mo). Благодаря такому составу БАВ листья ежевики обладает выраженным антиоксидантным действием. Аскорбиновая кислота занимает важное место в антиоксидантной защите организма, наряду с флавоноидами. Этот гидрофильный антиоксидант эффективно нейтрализует кислородные радикалы, благодаря чему играет ключевую роль в поддержании окислительно-восстановительного баланса. Её биологическая активность основывается на

способности формировать комплекс из аскорбиновой, полугидроаскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислот, действующий в симбиозе с глутатионом. Этот комплекс функционирует как редокс-буфер, основная задача которого — защита тканей от оксидативного стресса за счёт нейтрализации кислородных радикалов (Skaper S. D. et al, 1999; Cossins E., 2006; Sapper H. et al, 2010).

Благодаря содержанию в листьях ежевики сизой кальция и железа, он оказывает кардиотропное и антигипертензивное действие (таблица 1.1).

Таблица 1.1. – Химический состав лекарственных растений, входящих в состав сбора «Маранкхуч»

Состав (ингредиенты)	БАВ	Фармакологическое действие
Трава, листья и цветки цикория обыкновенного (<i>Cichorium intybus</i> L.)	Инулин	Гипогликемическое
	интибин	Стимулирует выработку желчи
	фенольные соединения – кемферол и кверцетин	Гепатотропное Антиоксидантное и противовоспалительное
Плоды шиповника Гундского (<i>Rosa huntica</i>)	Флавоноиды Кверцетин Кемферол рутин	Гиполипидемическое Желчегонное Спазмолитическое
	Аскорбиновая кислота витамин Е витамина А	Антиоксидантное
	Каротиноиды	
	пектины	Снижение концентрации холестерина
Листья винограда культурного (<i>Vitis vinifera</i>)	Витамин С Флавоноиды кверцетин рутин	Антиоксидантное Антиатеросклеротическое Гипогликемическое
Листья и стебли ежевики сизой (<i>Rubus caesius</i>)	Флавоноиды изокверцетин, кверцетин глюкуронид диосмин Витамины С, А, Е	Антиоксидантное Противовоспалительное Мембраностабилизирующее (капилляро-стабилизирующее и противотечное)

Фитонциды и танин, содержащиеся в листьях ежевики сизой оказывают антибактериальное, проитововирусное, противовоспалительное и вяжущее действие при стоматитах, гингивитах, ангине и заболеваниях желудочно – кишечного тракта (диарея, гастрит, колит).

Комплекс минеральных элементов Mg, Cr, Mn, Zn, Se необходим для процесса выработки поджелудочной железой инсулина.

Листья ежевики являются богатым источником цинка, важного химического элемента, играющего значительную роль в репродуктивной функции мужчин. Цинк способствует улучшению качества спермы и стимулирует выработку семенной жидкости, что может повысить плодовитость. Кроме того, этот элемент увеличивает уровень тестостерона и помогает снизить производство женского гормона эстрогена в мужском организме, который может накапливаться с возрастом или в результате ожирения (Ворожцова Е.И., 2013; Кузина О.С., 2022).

На основании литературных данных и анализа БАВ, содержащихся в лекарственных растениях — цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.), плодах шиповника Гундского (*Rosa huntica*), винограде культурном (*Vitis vinifera*) и ежевике сизой (*Rubus caesius*) — можно сделать вывод об их перспективности для разработки фитопрепаратов. Созданный на их основе фитосбор "Маранкхуч" (условное название) обладает разнообразными фармакологическими эффектами и может быть рекомендован для комплексного лечения метаболического синдрома

1.5.2. Сбор «Чордору»

Зверобой продырявленный- *Hypericum perforati* L.

Одним из широкого спектра лекарственных растений, которые произрастают на территории Республики Таджикистан и имеющие промышленные запасы является - зверобой продырявленный (*Hypericum perforati* L.). Согласно данным исследований по определению биологических ресурсов дикорастущих лекарственных, в частности зверобоя шероховатого, на территории ущелья Магов и Кондара имеются наибольшие биологические запасы. На территории ущелья Гузгарф и Семигандж также встречаются заросли зверобоя шероховатого, но они представлены небольшими разреженными пятнами (Авезов Г.А., 1988; Сагтаров Д.С. и др., 2011).

Родовое название "*Hypericum*" происходит из греческого языка, где слова "hyper" (под) и "erike" (вереск) объединяются в значение "растущий под

вереском" или "похожий на вереск". Специфическое название "perforatum" означает "перфорированный" или "продырявленный", что отражает характеристику листьев растения, имеющих мелкие прозрачные точки, видимые по всей пластинке. Существует также версия, что название "зверобой" произошло от казахского слова "жерабай", что переводится как "целитель ран".

Несмотря на то, что зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum* L.) был известен как лекарственное растение уже более 2000 лет назад, его популярность не угасает и в наши дни. Зверобой продолжает привлекать внимание клиницистов, фармакологов и химиков, которые интенсивно изучают его свойства и возможности применения (Burlakova, E., 2017).

Зверобой имеет давнюю историю использования в качестве лекарственного растения не только в России, но и в Древней Греции, а также Риме. Значимость этого растения отмечали такие выдающиеся древние врачи, как Гиппократ, который жил в V веке до нашей эры, Диоскорид и Плиний Старший. Они высоко ценили зверобой за его выдающиеся лечебные свойства. Парацельс применял его для защиты от духов, враждебных людям, утверждая через метафору прожилок на листьях, что если они проколоты, то растение способно отгонять все призраки, окружающие человека, и считал зверобой практически универсальным лекарством. В Аюрведе также упоминается о зверобое, где его природа описывается как горячая и сухая на второй степени, и приписываются ему очищающие, высушивающие и рассасывающие свойства.

Авиценна рекомендовал использовать зверобой следующим образом: употребление отвара растения в течение сорока дней подряд может излечить воспаление седалищного нерва. Он также указывал, что семена зверобоя, принятые внутрь, способны останавливать продолжительную лихорадку. Авиценна советовал древним воинам использовать листья зверобоя для лечения ран и ожогов, прикладывая их непосредственно к повреждённым участкам.

В России настой зверобоя на вине традиционно использовался для лечения холеры.

Зверобой издавна применяется в народной медицине благодаря своим многочисленным лечебным свойствам, как внутренне, так и наружно. Он эффективен при облегчении болей в животе и груди, удушья, кашля, а также используется для лечения ломоты в костях и ушибов. В Украине этот травяной препарат находил применение для изгнания камней из печени, лечения желудочно-кишечных расстройств, женских болезней, патологий легких, воспалительных процессов, нарывов, сыпей и ревматизма. В Боснии отвар из зверобоя традиционно использовали для лечения застарелого кашля и как средство для остановки кровотечений. Зверобой издавна применяется в различных культурах как сильное обезболивающее и ранозаживляющее средство. В Сербии его традиционно использовали для облегчения родовых болей, лечения бронхиальной астмы, регуляции менструального цикла и даже в качестве антирабического средства. Зверобой также ценится за его способность бороться с бесплодием. По местным обычаям, для усиления лечебного действия траву освящают: священник благословляет урожай, после чего из него варят отвар. Этот отвар женщины принимают утром на голодный желудок, и для усиления эффекта носят с собой веточку растения. На Руси зверобой использовали для лечения чахотки, подагры и ревматизма, заваривая его как чай. В Чехии это растение добавляли в корм животным для укрепления их здоровья и борьбы с физической слабостью. В Киевской Руси зверобой был известен как средство против 99 болезней, подчеркивая его значимость в традиционной медицине. По указу царя Михаила в Сибири собирали зверобой, который затем сушили, измельчали в муку и отправляли в Москву "по пуду на каждый год".

В результате экспериментальных исследований было подтверждено антидепрессивное, анксиолитическое и седативное действие зверобоя, что обусловлено наличием в его листьях флавоноидов, таких как бисапигенин,

гиперфорин и адгиперфорин иперфорин отмечается как эффективный,



Рисунок 1.6. - Зверобой продырявленный - *Hypericum perforatum*

ингибитор ряда нейромедиаторов, включая дофамин, норадреналин, серотонин и глутамат, играющих важную роль в регуляции настроения и эмоций. Кроме того, исследования показали, что фитопрепараты на основе зверобоя способствуют предотвращению нарушений памяти и улучшению процессов запоминания (Коваленко Н. А., 2015; Зубайдова Т.М., 2020). Синергетическое взаимодействие кверцетина и гиперфорина при совместном применении усиливает их эффективность в лечении депрессивных расстройств.

Исследования, проведенные группой ученых под руководством G.M. Husain и коллег, демонстрируют, что применение экстрактов зверобоя оказывается эффективным в лечении депрессивных состояний, ассоциированных с сахарным диабетом и ожирением. Эти результаты приобретают особую актуальность в контексте лечения пациентов с метаболическим синдромом, сопровождающимся психоэмоциональными расстройствами (Husain G.M. et al, 2011).

Препараты зверобоя эффективны при лечении симптомов климактерического синдрома (приливах, бессоннице, депрессиях, головной боли и др.) (Alieh Eatemaddnia et al. 2019) и при воспалительных заболеваниях полости носа (Мусозода С.М., 2019).

Лекарственные средства, в состав которых входит зверобой:

«Простанорм» таблетки, экстракт;

«Пасситин» капсулы;

«Арфазетин» антидиабетический сбор.

Душица обыкновенная - *Origanum vulgare*

Лечебные свойства душицы известны уже многие века. В эпоху Авиценны, крупнейшего представителя персидско-таджикской медицины, одной из основных методик было очищение жидкостной среды организма, включая кровь, мочу, лимфу, желчь и межтканевую жидкость. Абуали ибн Сина рассматривал применение препаратов, которые он называл очищающими средствами; такие средства помогали удалять токсические вещества из организма через потовые и сальные железы. В частности, широко использовались различные виды душицы как детоксикационные агенты (Нуралиев Ю.Н., 2018; Зубайдова Т.М., 2019).

Ибн Сино отмечал лечебные свойства душицы, утверждая, что она эффективно очищает грудную клетку и легкие от вязких жидкостей, стимулирует менструацию и диурез до появления крови в моче, а также может спровоцировать выкидыш. Он рекомендовал употребление отвара из душицы для облегчения чувства уныния и тошноты.

Согласно труду «Махзан-ул-адвия», отвар и настой душицы эффективны при коликах, выступая как сильное мочегонное средство. Они способствуют рассасыванию камней в почках и мочевом пузыре (Ходжиматов М., 1989).

Многолетние исследования профессора Ю.Н. Нуралиева и его учеников показали, что душица мелкоцветковая обладает выраженным антидиабетическим и холелитолитическим эффектом. Экспериментально было доказано гепатопротекторное, гипохолестеринемическое, желчегонное, сокогонное, антиатерогенное, антиуратозное, гипокоагулирующее действие эфирного масла и настоя (1:10) травы душицы (Terenina M.B. et al., 2011; Zhang, F.F. 2016). На основании этих исследований разработан препарат ориганол для

лечения желчнокаменной болезни, хронического холецистита и инсулиннезависимого сахарного диабета (Зубайдова Т.М., 1992).

Душица очень богата содержанием биологически активных веществ, которые представлены эфирными маслами, тритерпеновыми соединениями, флаваноидами, дубильными веществами и др. Согласно многочисленным исследованиям, эфирное масло душицы состоит из 40 компонентов (Ткачев А.В. и др., 2002; Миревич В.М. и др., 2019; Burlakova E.V. et al., 2012). Качественный и количественный состав эфирных масел и морфологические признаки душицы имеют большой полиморфизм (Паштецкий В.С. и др., 2018). В таблице 1.2 представлены основные компоненты эфирных масел душицы.

Таблица 1.2. - Состав эфирных масел душицы обыкновенной *Origanum vulgare* (литературные данные)

Компонент	%
Тимол	0,00-0,45
Карвакрол	0,00-1,54
Гермакрен D	3,24-22,64
α -кадиол	0,00-10,77
β -кариофиллен	5,44-25,00
Бициклогермакрен	0,59-14,80
δ -кадинен	0,00-16,42
γ -терпинен	0,15-7,62
α -терпинеол	0,61-64,88
спатуленол	2,80-2,95

Противомикробные свойства эфирных масел известны с древних времен. Исследования показывают, что среди наиболее активных компонентов эфирных масел выделяются карвакрол и тимол, содержащиеся в масле душицы. Эти вещества обладают выраженными противомикробными, противогрибковыми и противовирусными свойствами, делая их эффективными в лечении различных инфекционных патологий (Невкрытая Н.В., 2018).



Рисунок 1.7. - Душица обыкновенная - *Origanum vulgare*

Предполагаемый механизм противомикробного действия эфирных масел заключается в нарушении проницаемости цитоплазматических мембран микроорганизмов, что ведёт к уменьшению их аэробного дыхания. Это, в свою очередь, усиливает эффективность антибиотиков за счёт улучшения их проникновения в клетки человека, что может позволить снизить дозировку антибиотиков при лечении тяжёлых заболеваний (Burt S. 2004). Согласно литературным данным, эфирные масла душицы, содержащие тимол и карвакрол, ингибируют процесс окисления ненасыщенных жирных кислот. При этом отмечается, что антиоксидантная активность этих масел увеличивается пропорционально росту их концентрации. Это свойство делает эфирные масла душицы ценным ингредиентом для предотвращения окислительных процессов в организме (Farag R.S., et al., 1989; Terenina M.V., et al., 2011; Burlakova E.V., et al., 2012). Исследования, проведенные Е.Б. Бурлаковой и её коллегами, показали, что эфирные масла душицы способствуют замедлению процессов старения у мышей за счёт обогащения мозга полезными полиненасыщенными жирными кислотами. Эти результаты подчеркивают геропротекторные свойства фенолов, таких как тимол и карвакрол. Таким образом, регулярное использование масел, содержащих эти компоненты, а также композиций на их

основе, может способствовать увеличению продолжительности жизни (Burlakova E.B., 2012; Vorobyeva A.K., Misharina T.A., 2015)

Кроме эфирных масел, в состав душицы обыкновенной входят и другие биологически активные вещества, которые оказывают значительное влияние на здоровье. Среди них полифенолы, включая флавоноиды такие как лютеолин, лютеолин-7-глюкуронид, космосин, хризин-7-глюкуронид и 5-оксифлаван. Также присутствуют антоцианы и дубильные вещества, обладающие выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Фенолкарбоновые кислоты в составе душицы представлены кофейной, хлорогеновой и ванилиновой кислотами, которые способствуют защите клеток от окислительного стресса и поддержанию общего здоровья организма.

В практической медицине траву душицы назначают как отхаркивающее средство при бронхитах и бронхоэктазах, для повышения секреции желудка при гипоацидных гастритах, для улучшения работы желудочно-кишечного тракта при энтероколитах, сопровождающихся запорами и метеоризмом, как гепатопротектор при гепатитах разного генеза, как желчегонное при холециститах и дискинезии желчевыводящих путей, как успокаивающее средство при бессоннице, неврозах, стрессовых состояниях.

Лекарственные средства, в состав которых входит душица: «Грудной сбор», «Успокоительный» сбор, «Бронхосан» капли для приема внутрь, Бальзам «Московия», бальзам «Первопрестольный», капли для приема внутрь «Уролесан», капли для приема внутрь «Урохол».

Мелисса лекарственная - *Melissa officinalis* L.

Мелисса лекарственная, многолетнее травянистое растение, принадлежит к категории эфирномасличных растений. Ее культивацию как лекарственное растение начали еще в древности, в эпохи Древней Греции и Рима, где мелиссу ценили за ее медоносные свойства, отсюда и название, происходящее от греческого слова, означающего «пчела». В древнегреческой культуре мелиссу часто сравнивали с пчелиным маточным молочком за ее выраженное

тонизирующее и лечебное воздействие. Считалось, что настои Melissa способны наполнить сердце радостью и весельем, а жрицы древних храмов использовали ее для приготовления напитков, обладающих возбуждающим эффектом.

В средние века Melissa лекарственная находила широкое применение в монастырских садах, где ей приписывали магические свойства. Верили, что растение обладает способностью восстанавливать силы, вдохновлять и делать человека более доброжелательным, особенно если при себе носить пучок этой травы. Существовало даже поверье, что пучок Melissa, повешенный на шею быка, побуждает животное следовать за человеком куда бы тот ни направился.

В XVI веке известный алхимик и врач Парацельс создал омолаживающее средство под названием *Primumens melissae* или «Квинтэссенция Melissa», которое пользовалось высокой популярностью даже в XVIII веке. Это подчеркивает долгую историю использования Melissa не только как лечебного, но и как магического и омолаживающего средства.

Melissa лекарственная удостоилась внимания множества выдающихся ученых античности и средневековья, включая Теофраста, Диоскорида, Галена, а также восточных ученых, таких как Закария Розы, Абурайхан Беруни и Абуали ибн Сино. Гален высоко ценил ее свойства, описывая Melissa как «бодрящую сердце» траву (Нуралиев Ю.Н., 2017).

Великий Сино о лечебных свойствах Melissa (бодранчбуя) писал: «Бодрит и укрепляет сердце прекращает перебои, способствует пищеварению и помогает от икоты. Помогает при закупорках мозга и устраняет дурной запах изо рта».

Согласно «Махзан-ул-адвия» Мухаммад Хусайна Melissa укрепляет сердце, мозг и органы чувств, обостряет память и соображение. Полезна для желудка и печени.

В средневековой Англии бытовала традиция разбрасывать листья Melissa в помещениях для освежения воздуха перед приемом гостей. К началу XVI века в Германии Melissa и продукты на ее основе, включая Melissaовую

воду, уже активно продавались в аптеках, демонстрируя ее востребованность не только как домашнего освежителя, но и в медицинских целях. К 1582 году во Франкфурте началось коммерческое распространение мелиссового масла, что свидетельствует о расширении ассортимента продукции на основе мелиссы и увеличении интереса к ее лечебным и ароматическим качествам.

В XVII веке кармская мелиссовая вода, изготовленная в Париже монахами ордена кармелитов, пользовалась большой популярностью как косметическое средство. Этот продукт представлял собой настойку на основе мелиссы, обогащенную такими компонентами, как мускатный орех, кориандр, гвоздика, дягиль и корица, а также померанцевая вода и спирт.

В традиционной медицине Средней Азии широко используют отвар листьев для лечения анемии, улучшения пищеварения, укрепления нервной системы, стимуляции сердечной деятельности и как мочегонное средство. Настои применяются для облегчения сердцебиения, при истерических припадках, головокружении, задержке менструации, а также для лечения подагры и желудочных болей (Ходжиматов М., 1989).

В народной медицине Украины листья мелиссы рекомендуют при женских заболеваниях, как средство повышающее аппетит и слабительное средство. Напар принимают во внутрь при неврозе желудка, головной боли, головокружении и плохом обмене веществ (Холматов и др.1984)

В Болгарии мелисса ценится за её способность улучшать состояние при нервной слабости, мигрени и бессоннице. Это растение также используется как спазмолитик, болеутоляющее и средство для успокоения нервной системы. Эфирное масло, извлекаемое из мелиссы, отличается насыщенным лимонным ароматом и находит широкое применение в различных отраслях, включая парфюмерную индустрию, производство ликеров и спиртных напитков, а также пищевую промышленность.



Рисунок 1.8. - Мелисса лекарственная - *Melissa officinalis* L.

В его состав входят такие ключевые компоненты, как цитраль, цитронеллаль, мирцен и гераниол, которые и обуславливают его уникальные свойства и аромат (Червяковский Е. М. и др., 2012). Содержание и состав эфирного масла в растениях варьируются в зависимости от места их произрастания. Кроме того, в траве обнаруживают около 150 мг% аскорбиновой кислоты. В листьях растения содержатся дубильные вещества до 5%, а также кофейная, олеаноловая и урсоловая кислоты. Семена же богаты жирным маслом, составляющим около 20% от их веса.

Препараты мелиссы применяются благодаря их многочисленным лечебным свойствам: они действуют как седативные, гипотензивные, противосудорожные, болеутоляющие, противовоспалительные и кардиопротективные средства. При внутреннем применении мелисса замедляет дыхание, устраняет тахикардию, снижает одышку и сердечную боль, понижает повышенное артериальное давление, оказывает спазмолитическое воздействие на гладкую мускулатуру, улучшает аппетит, уменьшает рвоту и метеоризм, а также успокаивает при неврозах различной природы и облегчает боли при скудных менструациях. Седативное действие мелиссы обусловлено содержанием монотерпеновых альдегидов, которые также придают растению приятный лимонно-цветочный аромат (Никитина А.С. и др., 2019).

Мелисса входит в состав известных седативных лекарственных препаратов, таких как «НовоПассит», «Персен», «Пустырник» в драже и настояках.

Мята перечная - *Mentha piperita*

Мята перечная (*Mentha piperita*) является одним из растений, традиционно используемых в народной медицине, и продолжает привлекать внимание современных научных исследований благодаря своим лечебным свойствам. Это растение известно своим успокаивающим, спазмолитическим и желчегонным действием, а также проявляет антисептические и болеутоляющие свойства. Кроме того, мята перечная оказывает рефлекторное воздействие, расширяя коронарные сосуды, что способствует улучшению кровообращения в сердечной мышце. Благодаря местнораздражающему эффекту и стимулирующему воздействию на периферические нейрорецепторы кожи и слизистых оболочек, мята перечная активизирует капиллярное кровообращение и усиливает перистальтику кишечника. При употреблении внутрь мята также стимулирует секрецию пищеварительных желез, увеличивает выделение желчи, способствует улучшению аппетита и проявляет спазмолитический эффект. Это ведет к снижению тонуса гладкой мускулатуры кишечника, желчных и мочевыводящих путей, облегчая тем самым состояние при различных дискомфортных и болезненных симптомах. Ментол, выделяемый из листьев мяты перечной, проявляет выраженные антисептические качества против широкого спектра патогенных бактерий, обитающих в желудочно-кишечном тракте. Этот компонент делает мяту перечную ценным растением в медицинской практике, благодаря чему она стала объектом многочисленных клинических исследований, направленных на изучение её потенциала в лечении разнообразных заболеваний. Кроме того, седативные свойства мяты перечной обеспечивают ей применение в качестве средства для уменьшения повышенной возбудимости, лечения неврозов и легкой формы бессонницы у пациентов.

Листья мяты содержит до 3% эфирного масла, соцветия - 4-6%, стебли - до 0,3%. Главный компонент эфирного масла мяты перечной представлен L-ментолом, который составляет 50-80%, а также выявлены ментон (12-25%), ментофуран и другие монотерпеноиды и сесквитерпеноиды. В химический состав листьев входят олеаноловая и урсоловая кислоты, флаваноиды, каротиноиды, таниды (6-12%), горькая субстанция (Назаров М.Н. и др., 2015).



Рисунок 1.9. - Мята перечная - *Mentha piperita*

Фитопрепараты содержащие мяту: «Персен» - таблетки; «Персен-форте»- капсулы; «Валосомин»- капсулы; «Валидол»- таблетки; «Беллавамен», «Валемадин», «Валлеодикрамен», «Гастогуттал» и «Иберогаст»- капли для приема внутрь; грудной сбор, желудочно-кишечный сбор, желудочный сбор №3, желчегонный сбор «Стомафит-А»; экстракт для местного применения, «Кука»- сироп.

Таблица 1.3. - Химический состав лекарственных растений, входящий в состав сбора «Чордору»

Состав (ингредиенты)	БАВ	Фармакологическое действие
Зверобой продырявленный - <i>Hypericum perforatum</i> трава, листья и цветки	Фенольные соединения – кемпферол и кверцетин	Гипогликемическое Стимулирует выработку желчи Гепатопротекторное Антиоксидантное Противовоспалительное Антимикробное Антидепрессивное Кровоостанавливающее

Продолжение таблицы 1.3.

	Флавоноиды (гиперозид, рутин, кверцетин, изокверцетин и др.), эфирные масла, витамины, сапонины и др.	Седативное
Душица обыкновенная- Origanum vulgare трава, листья и цветки	Флавоноиды (лютеолин, апигенин, глюкуроид)	Гиполипидемическое Гипогликемическое Противовоспалительное Мембраностабилизирующее
	Эфирные масла, фенолы, тимол, карвакрол	Седативное
	Эфирные масла (тимол, карвакрол)	Антиоксидантное
	Эфирные масла (тимол, карвакрол)	Противомикробное Противогрибковое Противовирусное
Душица обыкновенная- Origanum vulgare трава, листья и цветки	Аминокислоты (глицин, серин, аспаргиновая кислота, пролин) Дубильные вещества Микро и макроэлементы Аскорбиновая кислота	Желчегонное Спазмолитическое Гипогликемическое
	Эфирные масла, флавоноиды	Снижение концентрации холестерина
Мята перечная- Mentha piperita листья	Витамин С Флавоноиды (кверцетин)	Антиоксидантное Антиатеросклеротическое
	Эфирные масла (ментол и его эфиры изовалериановой и уксусной кислот), каротин, органические к-ты, флавоноиды и др.	Седативное Соудорасширяющее Противовоспалительное
Мелисса лекарственная- Melissa officinalis L. листья	Эфирные масла (цитраль, цитронеллаль, мирцен, гераниол) монотерпеновые альдегиды	Седативное Гипогликемическое Антиоксидантное Противовоспалительное
	аскорбиновая кислота дубильные вещества горечи	Мембраностабилизирующее (капилляростабилизирующее и противотечное)
	тритерпены (урсуловая и олеановая кислота)	

Таким образом, изучив достоверную научную литературу и проанализировав химический состав с разнообразными биологически активными веществами, содержащимся в лекарственных растениях: зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.), душицы обыкновенной (*Origanum vulgare*), мяты перечной (*Mentha piperita*), мелиссы лекарственной (*Melissa*

officinalis L.), можно сделать выводы, что они являются перспективными для разработки на их основе фитопрепаратов, с широким спектром фармакологического действия.

В связи с этим, мы тоже задались целью создать сбор на основе перечисленных растений для изучения его действия на течение экспериментальных моделей метаболического синдрома. Сбор мы условно назвали «Чордору», означающий содержание в нем 4-х лекарственных растений («чор» (тадж.) - четыре)

1.5.3. Сбор «Хушкгура»

Высушенная виноградная выжимка из незрелых плодов винограда культурного - *Vitis vinifera*.

Виноградная выжимка представляет собой твердые остатки после выжимки и состоит из виноградной кожуры, мякоти, косточек и плодоножек. Из виноградной выжимки можно извлекать не только виноградное масло, но и использовать её как ценное сырьё для различных целей. Она служит источником белка для животных, используется в производстве ферментов и является богатым источником токоферола и ресвератрола, которые известны своими антиоксидантными свойствами (Casas L. et al., 2010; Gornas P. et al., 2015).



Рисунок 1.10. - «Хушкгура»

Кроме того, в химическом составе виноградной выжимки (таблица 1.4) обнаружены и другие биологически активные вещества как антоцианы, фенольные соединения и большая группа различных органических кислот, которые представляют большой интерес (Тихонова А.Н. и др., 2020). Учёными из Франции и Италии показана высокая антиоксидантная активность экстрактов виноградной выжимки и предложено их применение в качестве БАД-ов (Rondeau P., 2013; De Torres M.C., Schumacher R., 2015).

На кафедре фармакологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» под руководством профессора д.м.н. Ишанкуловой Б.А. (2014г.) были изучены фармакологические свойства жидкого экстракта из незрелых плодов винограда с условным названием «Гура-об», а также подробно изучен его химический состав. Одновременно был изучен и жмых незрелых плодов винограда культурного (выжимка).

Таблица 1.4. - Химический состав виноградной выжимки из незрелых плодов винограда культурного

Флаваноиды	Макроэлементы	Органические кислоты	Витамины
Кверцетин	Калий - 29,3-32,6 мг/%	Винная - 10-15 мг/%	Аскорбиновая кислота - 150,4-530,1 мг/%
Кемпферол	Натрий - 1,1-1,3 мг/%	Яблочная - 9-30 мг/%	Токоферол
Ресвератол	Магний - 2,1-2,5 мг/%	Янтарная	РР - 2,3-3,6 мг/%
Эпикатехин	Кальций - 46,5-52,1 мг/%	Лимонная - 0,1-1,0	Р - 0,6-0,9 мг/%
Катехин	Аммоний	Уксусная	А - 9,6- 12,2 мг/%
	Железо - 14,4-17,8 мг/%	Молочная	В1 - 0,06-0,09 мг/%

При сравнительном анализе химического состава сухой выжимки «Хушкгура» и жидкого экстракта незрелых плодов винограда «Гура-об», оказалось, что в первом препарате таких ингредиентов, как аскорбиновая кислота, кемпферол, органические кислоты, содержится в большем количестве, чем во втором. Этот факт вызвал наш интерес для его изучения в экспериментах на животных с моделями компонентов метаболического синдрома.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на кафедре фармакологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино. Экспериментальные исследования проводились в научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) института фундаментальных наук. Все процедуры, касающиеся использования животных в экспериментах, соответствовали "Общим этическим принципам экспериментов на животных". Эти действия строго соответствуют положениям "Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей", которая была принята в Страсбурге, Франция, в 1986 году. Деятельность была одобрена Этическим комитетом ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Животные содержались в условиях, соответствующих стандартам вивария, с неограниченным доступом к воде и корму. Эксперименты были проведены в весенне-летний период на нелинейных белых крысах обоего пола, возрастом от 3 до 3,5 месяцев и массой тела от 180 до 250 граммов. Также в исследованиях участвовали половозрелые кролики пород «шиншилла» и «бабочка», массой от 2500 до 3000 граммов.

2.1. Приготовление лекарственных сборов для экспериментальных исследований

Исследуемым материалом послужили лекарственные сборы, которые были разработаны на кафедре фармакологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» под научным руководством д.м.н., профессора Ишанкуловой Б.А.

В состав представленных сборов входят лекарственные растения, с богатыми промышленными запасами и произрастающие на территории Республики Таджикистан, что делает их перспективными для использования (таблица 2.1). К таким растениям относятся: ежевика сизая (*Rubus caesius*), виноград культурный (*Vitis vinifera*), цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus*

L.), шиповник Гунтский (*Rosa huntica*), зверобой продырявленный (*Hypericum perforati*), душица обыкновенная (*Origanum vulgare*), мята перечная (*Mentha piperita*), Melissa лекарственная (*Melissa officinalis* L.) и незрелые плоды винограда культурного (*Vitis vinifera*). Эти компоненты объединены в сборы, условно названные «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура», и представляют собой уникальное сочетание, специфичное для данного региона.

Таблица 2.1. - Состав и соотношение лекарственных растений сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура»

Название сбора	Состав (компоненты)	Доля (%)
«Маранкхуч»	Листья и стебли ежевики сизой (<i>Rubus caesius</i>)	20
	Листья винограда культурного (<i>Vitis vinifera</i>)	30
	Трава, листья и цветки цикория обыкновенного (<i>Cichorium intybus</i> L.)	30
	Плоды шиповника Гундского (<i>Rosa huntica</i>)	20
«Чордору»	Трава зверобоя продырявленного (<i>Hypericum perforati</i>)	25
	Трава душицы обыкновенной (<i>Origanum vulgare</i>)	25
	Листья Melissa лекарственной (<i>Melissa officinalis</i> L.)	25
	Листья мяты перечной (<i>Mentha piperita</i>)	25
«Хушкгура»	Незрелые плоды винограда культурного (<i>Vitis vinifera</i>)	100

Настои из лекарственных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» были приготовлены в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ (11-е и 13-е издания), при этом использовалось соотношение травы к растворителю 1:10. Эти настои вводились животным внутрижелудочно в дозе 5 мл на килограмм веса. В качестве контроля для сравнительной оценки

антидиабетических свойств изучаемых сборов использовался настой из известного лекарственного сбора «Арфазетин», разработанный ФБГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Для его приготовления также следовали стандартам Фармакопеи, используя, соотношение 1:10, и вводили полученный настой внутривентриально в той же дозировке 5 мл/кг массы животного. Для сравнения гепатопротекторной активности был выбран известный растительный гепатопротектор легалон (Legalon® 70, Rottapharm- Madaus, Италия), который вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг веса животных, (на 5% растворе крахмала). В качестве эталона для оценки седативного эффекта использовался успокоительный сбор «Sedativum». Настой из данного сбора готовился в соответствии с указаниями Фармакопеи, придерживаясь соотношения 1:10. Этот настой вводился внутривентриально в дозировке 5 мл на килограмм массы тела исследуемых животных.

При сборе лекарственного сырья мы руководствовались методическими указаниями (Правила сбора и сушки лекарственных растений: сборник инструкций. - М.: Медицина, 1985). Заготовку лекарственных растений проводили поэтапно: сбор сырья, первичная обработка, сушка, приведение сырья в стандартное состояние. Сбор мягких частей лекарственных растений проводили в весенне-летний период, а твёрдых частей (плоды шиповника) осенью в первую половину дня, с 10 часов утра до 13 часов. Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), душицу обыкновенную (*Origanum vulgare*), ежевику сизую (*Rubus caesius*) собирали на южном склоне Гиссарского хребта, виноград культурный (*Vitis vinifera*) листья и плоды в районе Шахринав, цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.), шиповник Гундского (*Rosa huntica*), мята перечная (*Mentha piperita*), Melissa лекарственную (*Melissa officinalis* L.) - на территории Рамитского ущелья. Один из ключевых и наиболее трудоемких процессов в подготовке лекарственного растительного сырья — это его сушка. Этот этап требует особого внимания, поскольку необходимо не только сохранить внешний вид

растения, но и максимально сохранить содержащиеся в нем биологически активные вещества. Основная цель процесса сушки заключается в «консервации» лекарственного сырья, обеспечивая его пригодность для длительного хранения, удобства в транспортировке и упаковке, что достигается за счет снижения его объема и массы. Сырьё сушилось в просторной, хорошо проветриваемой комнате, защищенной от прямых солнечных лучей, на металлических сеточных стеллажах. Такая установка обеспечивала оптимальную циркуляцию воздуха вокруг материала. Готовность сырья к дальнейшему использованию определялась по характерному звуку треска при его изломе. Подлинность и соответствие всего использованного сырья нормативным требованиям были тщательно проверены в сотрудничестве с фармакогностами.

Для создания сбора из незрелых плодов культурного винограда был выбран сорт «Хусайни». Сбор плодов проводился в конце июня и начале июля. После сбора плоды тщательно очищали от плодоножек и промывали под проточной водой. Далее сок отжимали с помощью соковыжималки. Оставшийся после отжима материал – виноградная выжимка, состоящая из кожицы, косточек и остатков мякоти - подвергалась сушке. Процесс сушки проходил при температуре от 23 до 30°C в хорошо проветриваемом помещении, при этом жмых регулярно переворачивался для равномерного высыхания. Виноградная выжимка является ценным продуктом, получаемым в результате экстракции сока из плодов, и содержит кожицу винограда, косточки и остатки мякоти.

2.2. Экспериментальная модель ожирения с гиперхолестериновой диетой

При метаболическом синдроме наблюдается нарушение всех типов обменных процессов в организме. Чтобы оценить эффективность исследуемых фитопрепаратов, мы разработали модель алиментарного ожирения, используя гиперхолестериновую диету. Эта диета отличается высоким содержанием

жиров и по своей этиологии, а также патогенезу, тесно сопряжена с ожирением у человека, что делает её особенно подходящей для наших исследований.

В течение всего эксперимента животных содержали на рационе, обогащенном холестерином (2,5%), метилурацилом (0,12%), а также растительным маслом (30%), которое предварительно подвергалось нагреванию до высокой температуры и последующему охлаждению до комнатной температуры (Хабриев Р.У., 2005).

Эксперименты были проведены на 60 нелинейных крысах обоего пола. Животные имели неограниченный доступ к еде (*ad libitum*).

В течение 10 дней наблюдали за динамикой веса, оценивали морфометрические показатели. При оценке морфометрических показателей измеряли длину тела (расстояние от кончика носа до ануса), окружность грудной клетки (ОГ измеряли непосредственно за передними лапками), окружность живота (ОЖ измеряли непосредственно за задними лапками). На основании полученных данных рассчитывали показатель ОЖ/ОГ, индекс ИМТ, индекс Лее, удельный прирост, используя следующие формулы:

ИМТ = вес (гр.) / длина тела (см)²; индекс Лее = (1/3 x веса (гр.) / длина тела (см)) x 1000; удельный прирост равен показателю общего прироста / исходный вес

2.3. Экспериментальные модели гипергликемии и сахарного диабета

Гипогликемическое действие лекарственных растений изучали при различных формах хронической и острой гипергликемии: при адреналиновой гипергликемии, используя глюкозотолерантный тест, и на аллоксановом диабете, а также на модели экспериментального ожирения. Параметрами сахароснижающей активности служил не только уровень гликемии, но и содержание гликолизированного гемоглобина в сыворотке крови. Гликолизированный гемоглобин показывает содержание глюкозы в крови за последние три месяца, является ранним диагностическим критерием для выявления скрытых форм сахарного диабета и по его содержанию можно

судить об эффективности лечения. Исследование данного показателя проводили у животных с экспериментальным ожирением и аллоксановым диабетом.

Глюкозотолерантный тест дает возможность оценить уровень нарушений углеводного обмена и позволяет выявить нарушение толерантности к глюкозе. Толерантность к глюкозе определяли на крысах трехмесячного возраста обоего пола массой тела 200-250гр., голодавшим в течение 16 часов (Капилевич Л.В. и др., 2019). Углеводную нагрузку выполняли путем однократного внутрибрюшинного введения 40%-ного раствора глюкозы из расчета 2 грамма на килограмм массы крыс. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли ортотолуидиновым методом натошак и после сахарной нагрузки через 15, 45 и 90 минут (Горячева М.А., Макарова М.Н., 2019). Кровь для исследования в количестве 1,5-2 мл брали рассечением нижней десны крыс в асептических условиях.

Адреналин способен вызвать гипергликемию вследствие усиления под его влиянием гликогенолиза в печени. Степень и быстрота повышения концентрации сахара в крови после инъекции адреналина отражает состояние углеводных резервов в организме и могут быть использованы в качестве показателя нарушения углеводного обмена. Адреналиновую гипергликемию воспроизводили путем однократного внутрибрюшинного введения 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида (Sol. Adrenalini hydrochloridum, Московский эндокринный завод, Россия) из расчета 1 мг/кг массы экспериментальных животных. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли ортотолуидиновым методом натошак и через 15 и 45 минут после введения 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида.

Для воспроизведения экспериментальной модели сахарного диабета использовали аллоксановый диабет на белых половозрелых крысах-самцах с массой тела 220-250 г. Модель диабета создавалась путем подкожного введения 10%-го раствора аллоксангидрата ("Alloxanum hydratum", Чехословакия), приготовленного непосредственно перед использованием, в дозировке 100

мг/кг массы животного. Введение вещества производилось после 24-часового голодания животных (Нуралиев Ю.Н. и др., 1984). Исследуемые фитопрепараты применялись внутрижелудочно сразу после инъекционного введения аллоксангидрата и затем ежедневно на протяжении одного месяца. Эффективность препаратов оценивалась путем сравнения с лечебным эффектом антидиабетического сбора «Арфазетин», разработанного Всесоюзным НИИ лекарственных растений (ВИЛАР) (Соколов С.Я. и соавт., 1990).

При индуцированном аллоксаном диабете у лабораторных животных наблюдаются значительные метаболические и физиологические изменения. Ключевые признаки включают снижение массы тела животных, полиурию, повышенное потребление воды, выраженную гипергликемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, а также активацию показателей, отражающих работу свертывающей системы крови.

Фармакологическая эффективность исследуемых препаратов оценивалась на основе анализа ряда ключевых показателей. К ним относились динамика изменения массы тела, суточный объем потребляемой жидкости, уровни сахара и гликозилированного (гликированного) гемоглобина в крови. Также особое внимание уделялось способности препаратов корректировать дислипидемию и нарушения в системе свертываемости крови как у контрольной группы крыс, так и у животных, получавших лечение.

Для оценки эффективности лечения экспериментального сахарного диабета при помощи исследуемых фитопрепаратов проводилось измерение концентрации сахара в крови и уровня гликозилированного гемоглобина. Показатели углеводного обмена измерялись до начала введения аллоксана, а также на 7-е, 15-е и 30-е сутки после начала лечения. Помимо этого, в рамках комплексной оценки состояния организма и эффективности лечебного воздействия фитопрепаратов, проводилось изучение липидного профиля крови. В частности, определялись уровни общих липидов, холестерина, хиломикронов, триглицеридов, фосфолипидов, липопротеидов разной плотности, показателей свертывающей системы крови. Характер действия

исследуемых фитопрепаратов на полидипсию изучали по суточному количеству воды, выпитой одной крысой. Для уточнения динамики веса, животных взвешивали в плановом порядке еженедельно.

2.4. Моделирование токсического CCl₄ гепатита

Для изучения гепатопротекторного, антитоксического и секреторного действия лекарственных сборов использовалась экспериментальная модель токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом (CCl₄). Это заболевание воспроизводилось у крыс путем подкожного введения CCl₄, разведенного в 50%-ном растворе оливкового масла, в количестве 2 мл/кг веса исследуемого животного. Данный метод позволял моделировать поражение печени, аналогичное токсическому гепатиту, на протяжении одного месяца, что обеспечивало возможность оценки эффективности лекарственных сборов в защите и восстановлении функций печени после токсического воздействия. Токсический гепатит, индуцированный углеродом тетрахлоридом (CCl₄), морфологически выражается в белковой и жировой дистрофии гепатоцитов. Эти изменения сопровождаются развитием некроза и гистио-лимфоцитарной инфильтрацией. Патогенез гепатита обусловлен вредным влиянием CCl₄ и его активных радикалов на клетки печени. Эти радикалы образуются в процессе метаболизма CCl₄ под воздействием цитохрома P-450, что приводит к развитию фиброза и последующему циррозу печени (Урсова Н.И., 2017; Полунина Т.Е., 2006). Гепатопротекторный эффект изучаемых сборов оценивался на основании активности таких ферментов, как аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), а также уровня билирубина. Дополнительно, для оценки гепатозащитной эффективности анализировали показатели белкового обмена, включая содержание общего белка и креатинина. Определение активности ферментов, а также концентрации креатинина, мочевины и общего белка в сыворотке крови, проводилось с использованием фотоэлектроколориметрического метода на аппарате ФЭК-56М.

Для сравнительной оценки эффективности изучаемых сборов в качестве контроля был использован известный растительный гепатопротектор легалон (Legalon® 70, Rottapharm- Madaus, Италия) в дозе 100мг/кг массы животных, который вводили внутривенно (на 5% растворе крахмала).

2.5. Биохимические методы исследования

При помощи биохимических методов исследования определяли показатели липидного, углеводного и белкового обмена. Анализ включал оценку активности свертывающей и антисвертывающей системы, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты. Дополнительно были изучены специфические индикаторы, указывающие на гепатопротекторное действие исследуемых субстанций

2.5.1. Изучение гиполлипидемических свойств на модели экспериментального ожирения

Гиполлипидемическое действие изучаемых фитосборов определяли на нелинейных белых крысах весом 220-250 гр. с экспериментальным ожирением. Для оценки состояния липидного обмена в сыворотке крови крыс определяли содержание общего холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, хиломикронов, липопротеидов разной плотности (ЛПНП, ЛПВП). Количественное содержание общего холестерина и липидов разной плотности определяли ферментативно-колориметрическим прямым методом.

2.5.2. Изучение гипогликемических свойств на тесте толерантности к глюкозе, при адреналиновой гипергликемии, на модели аллоксанового диабета и на модели экспериментального ожирения

Глюкозотолерантный тест дает возможность оценить уровень нарушений углеводного обмена и позволяет выявить нарушение толерантности к глюкозе. Толерантность к глюкозе определяли на крысах трехмесячного возраста обоего пола массой тела 200-250гр., голодавшим в течение 16 часов (Капилевич Л.В. и др., 2019). Углеводную нагрузку выполняли путем однократного

внутрибрюшинного введения 40%-ного раствора глюкозы из расчета 2 грамма на килограмм массы крыс. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли ортотолуидиновым методом натошак и после сахарной нагрузки через 15, 45 и 90 минут (Горячева М.А., Макарова М.Н., 2019). Кровь для исследования в количестве 1,5-2 мл брали рассечением нижней десны крыс в асептических условиях.

Адреналиновую гипергликемию воспроизводили путем однократного внутрибрюшинного введения 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида (Sol. Adrenalini hydrochloridum, Московский эндокринный завод, Россия) из расчета 1 мг/кг массы экспериментальных животных. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли ортотолуидиновым методом натошак и через 15 и 45 минут после введения 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида.

При изучении гипогликемического действия изучаемых фитопрепаратов при аллоксановом диабете концентрацию сахара в крови определяли до введения аллоксана и через 7, 15 и 30 суток от начала лечения. Концентрацию сахара в сыворотке крови белых крыс определяли методом В.А. Берестовой (Васильева, 1980)

Количество гликолизированного гемоглобина при аллоксановом диабете определяли в начале и в конце лечения (30-е сутки).

Аналогично, при гиперхолестериновой диете уровень гликемии в сыворотке крови определяли в начале терапии изучаемыми сборами, а также на 15-ые и 30-ые сутки лечения. Концентрацию глюкозы рассчитывали ортотолуидиновым методом.

Содержание гликолизированного гемоглобина в сыворотке крови определяли колориметрическим путем. (Борисова Г.Г. и др., 2016, Петров О.А., Пуховская С.Г., 2017). Для этого брали цельную кровь с ЭДТА, путем рассечения десны животных.

2.5.3. Методы изучения свёртывающей системы крови

Время кровотечения крови определяли по методу Дюка (Duka). Время рекальцификации плазмы определяли унифицированным методом, толерантность оценивали согласно технике, разработанной Сиггом. Для определения уровня фибриногена в плазме применяли метод, предложенный Рутбергом. Оценка активности свертывающей системы крови проводилась на тромбоэластографе «ASL-200», изготовленного в США. С помощью этого прибора анализировали длительность начальных стадий коагуляции, включая фазы тромбопластино- и тромбинообразования, и измеряли максимальную вязкость крови.

2.5.4. Методы исследования антиоксидантного свойства

Оценку состояния антиоксидантной системы при экспериментальном ожирении с гиперхолестериновой диетой при применении вышеуказанных объектов судили по таким показателям, как содержание маллонового диальдегида (МДА) и концентрация антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД). Концентрацию маллонового диальдегида и активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови крыс на фоне гипоксического поражения определяли, следуя методике, разработанной Гавриловым В.Б. в 1987 году, которая предусматривает использование тиобарбитуровой кислоты.

2.5.5. Методы исследования капилляростабилизирующего свойства

Ангиопротективное воздействие лекарственных сборов исследовалось на моделях локализованного воспаления, характеризующегося повреждением сосудов в зоне введения воспалительного агента. Эффективность фитопрепаратов оценивали, анализируя их влияние на проницаемость капилляров у экспериментальных животных, применяя методику, разработанную К.Н. Монаковой. Воспалительные реакции и сосудистые нарушения, вызванные флогогенным агентом, демонстрируют разную степень интенсивности и временные рамки развития, что связано с индивидуальной

реактивностью капилляров кожи. Величина реактивности капилляров определяет скорость появления сосудистых изменений. Оценка скорости наступления сосудистых нарушений под действием стандартного флогогенного агента позволяет судить о реактивности капилляров кожи как в контрольной, так и в экспериментальной группе животных.

В качестве флогогенного вещества нами был использован ксилол. Изменение проницаемости сосудов может быть оценено при помощи индикаторов, один из них – краситель синий Эванса (Evans blue, T-1824).

Капилляростабилизирующее воздействие лекарственных сборов оценивалось на фоне аллоксанового диабета, индуцированного у нелинейных крыс обоего пола с массой тела от 250 до 300 граммов. Для эксперимента животные были разбиты на несколько групп: первая группа – интактные особи, которым вводили физиологический раствор объемом 5 мл/кг массы тела внутривентрально; вторая группа – контрольные животные с индуцированным аллоксановым диабетом без лечения; остальные четыре группы – опытные животные, получавшие внутривентральное введение настоев лекарственных сборов «Маранкхуч», «Чордору», «Хушкгура» и «Арфазетин» соответственно, также в дозировке 5 мл/кг массы тела.

За 24 часа до проведения эксперимента у крыс аккуратно сбривали шерсть на вентральной стороне спины так, чтобы не повредить кожные покровы. На следующий день, за 1 ч до нанесения ксилола, внутривенно вводили 1% раствор красителя синего Эванса в дозе 50 мг/кг массы и фиксировали время появления синего окрашивания (Гайдай Е.А. и др., 2018).

2.5.6. Методика изучения седативного действия

Седативное действие рассматриваемых лекарственных сборов анализировали на основе испытаний принудительного плавания и теста бокового положения. Для этого использовали ванну размерами 65х40 см и высотой 45 см, заполненную водой до одной трети ее объема при температуре 27°C. В эксперименте участвовали как контрольные, так и опытные белые

крысы, которым предварительно вводили настои лекарственных сборов «Маранкхуч», «Чордору», «Хушкгура» и седативный сбор для сравнения, каждому в дозировке 5 мл/кг массы тела внутривенно. В ходе эксперимента белые крысы подвергались физической нагрузке в виде плавания до момента полного утомления, заключающегося в неспособности поддерживать плавание и последующем вынужденном погружении на дно специально оборудованной ванны. Эффективность действия исследуемого препарата оценивалась на основе продолжительности времени плавания животных до достижения состояния полного утомления.

В рамках другого метода оценки седативного эффекта исследуемых средств используют тест бокового положения, основанный на наблюдении за рефлексом переворачивания у белых крыс. При естественных условиях, когда крысу переворачивают в неестественное для нее положение на спину, она стремится быстро вернуться в исходное состояние, проявляя тем самым рефлекс переворачивания (righting reflex). Однако, как показывают исследования, под действием веществ с седативными и снотворными свойствами, животные после их приема могут дольше оставаться в принудительном положении на спине или боку, не спеша возвращаться в нормальное положение. Это поведение рассматривается как проявление бокового положения, что свидетельствует о наличии седативного эффекта препаратов (Хабриев Р.У., 2005).

2.5.7. Методы исследования гепатозащитного действия при токсическом ССІ₄ гепатите

Гепатопротекторное действие лекарственных сборов изучали на экспериментальной модели токсического ССІ₄ гепатита. Для оценки данного эффекта изучаемых сборов определяли активность АлАТ, АсАТ, ЩФ и уровень билирубина. Кроме этого, для оценки эффективности сборов в защитной функции печени использовались показатели белкового метаболизма, включая уровни общего белка и креатинина в крови. Исследование активности

ферментов, а также концентрации креатинина, мочевины и общего белка в сыворотке крови проводилось с помощью фотоэлектроколориметрического метода на модели ФЭК-56М.

В рамках сравнительного анализа эффективности наших новых объектов в качестве контрольного средства использовался известный растительный гепатопротектор легалон (Legalon[®] 70, Rottapharm- Madaus, Италия) в дозе 100мг/кг массы животных, который вводили внутривенно (на 5% растворе крахмала) (Хабриев Р.У., 2005).

2.5.8. Исследование антитоксической и экскреторной функции печени при токсическом СС₄ гепатите

Оценка антитоксической функции печени у крыс проводилась по продолжительности сна, вызванного этаминалом. Этаминал подавался внутрибрюшинно в концентрации 50 мг на килограмм массы тела испытуемых животных. В качестве основного критерия оценки антитоксической функции печени использовалось то время, которое необходимо было необходимому животным для пробуждения из индуцированного состояния сна.

Экскреторная функция печени у подопытных и контрольных белых крыс была изучена по методике В.Н. Тугариновой и соавт. (1966), модифицированной Ю.Н. Нуралиевым и соавт. (1976) – бромсульфалеиновой пробе. Для оценки функционального состояния печени у лабораторных животных бромсульфалеин вводили внутрибрюшинно в дозировке 50 мг на килограмм массы тела. Спустя 15 и 45 минут после начала введения красителя проводилось забор 0,4 мл крови из нижней десны крыс путем надреза. Полученные образцы крови немедленно смешивали с 3 мл буферного раствора для стабилизации. Концентрацию бромсульфалеина в крови затем определяли фотоколориметрическим методом после обработки образцов раствором едкого натрия, что позволяло точно оценить скорость его выведения из организма, являющуюся индикатором функционального состояния печени.

2.6. Фармакологические методы исследования

Используя фармакологические методы исследования были определены местное, общетоксическое, репродуктивнотоксическое, седативное, капилляростабилизирующее действие, а также антитоксическая и экскреторная функции печени.

2.6.1. Методика изучения местного и общетоксического действия

Местное раздражающее и аллергизирующее свойство исследуемых фитосборов оценивалось с использованием метода накожных аппликаций и конъюнктивальной пробы. В дополнение, сенсibiliзирующий эффект препаратов оценивали также по некоторым неспецифическим показателям, таким как количество эозинофилов и базофилов в крови.

Изучение местно-раздражающего и аллергизирующего воздействия проводилось на экспериментальных животных, включая белых беспородных крыс обоих полов с массой тела от 220 до 250 граммов, а также на половозрелых кроликах пород шиншилла и альбинос тоже обоих полов, вес которых колебался в пределах от 2500 до 3000 граммов.

Оценка острой токсичности является необходимым этапом доклинических исследований лекарственных препаратов.

Острая токсичность - токсическое действие препарата, которое проявляется после однократного применения препарата. Исследование проведено в соответствии с «Методическими указаниями по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» (Хабриева Р.У., 2005).

В экспериментах были определены переносимые, токсические и летальные дозы изучаемых лекарственных сборов. Все лабораторные животные были рандомизированно распределены на 27 групп по 10 животных. Отдельно были сформированы группы самцов и самок подопытных животных. В каждой группе было по 5 самок и столько же самцов. Острую токсичность изучали на

белых беспородных мышах и на кроликах породы «шиншилла», «бабочки», при двух путях введения – внутрижелудочно и внутрибрюшинно.

Настои из сборов готовили согласно требованиям Госфармакопеи (ГФ XI изд., ГФ РФ XIII изд.) в соотношении 1:10 и вводили внутрижелудочно при помощи атравматичного зонда и внутрибрюшинно в разных дозах. Все животные находились под наблюдением в течение 2-х недель.

В рамках нашего исследования также была проведена оценка токсичности изучаемых фитосборов в условиях хронического эксперимента. Целью данного этапа было выявление потенциального токсического воздействия фитосборов при их длительном применении.

Хроническую токсичность сборов также изучали на двух видах животных: белых беспородных крысах и на кроликах породы «шиншилла», «бабочки». Отдельно были сформированы группы самцов и самок подопытных животных. В каждой группе было по 16 животных, из них 8 самок и столько же самцов. Настой лекарственных сборов вводили внутрижелудочно через зонд в дозах 5 и 10 мл /кг массы животных, однократно, ежедневно. Все животные находились под ежедневным наблюдением в течение 4-х месяцев.

Для оценки токсичности изучаемых сборов были использованы интегральные тесты, проведены биохимические и гематологические методы исследования.

2.6.2. Методы исследования для оценки характера действия на репродуктивную функцию животных

Исследования репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности и тератогенности лекарственных сборов были проведены согласно требованиям «Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию» (Москва, Фармакологический комитет, 1996). Для выявления репродуктивной токсичности нами было изучено влияние исследуемых сборов на генеративную

функцию и антенатального повреждающего фактора в постнатальном периоде развития.

Целью нашего исследования генеративной функции у самцов и самок было определение потенциального негативного влияния лекарственных сборов на процессы сперматогенеза и оогенеза, а именно их влияние на плодовитость и половое поведение испытуемых. Для эксперимента использовались половозрелые белые беспородные крысы. Животные были разделены на две группы: контрольную и экспериментальную. В контрольной группе находилось 15 самцов и 30 самок, соотношение составляло 1:2 соответственно. Обе группы содержались в условиях, полностью идентичных друг другу, что обеспечивало надежность и точность получаемых результатов. Животные, включённые в контрольную группу, получали дистиллированную воду внутривентрикулярно в объёме 5 мл на килограмм массы тела. В то же время, настои лекарственных сборов также применялись внутривентрикулярно в аналогичной дозировке — 5 мл на килограмм массы тела. Самцам настои сборов вводили на протяжении 50 дней, в то время как самкам — только в течение 15 дней. После этого периода введения настоев проводилось спаривание животных. Самок подсаживали к самцам в соотношении две самки на одного самца на протяжении двух астральных циклов.

2.7. Методы статистической обработки

Обработка статистических данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0» (Stat SoftInc., USA). Оценка нормальности распределения выборок проводилась по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для абсолютных величин вычисляли средние значения и ошибку среднего значения ($M \pm m$); для качественных показателей — относительную величину (P,%). Парные сравнения количественных показателей между независимыми группами проводились по U-критерию Манна-Уитни, между зависимыми группами по T-критерию Вилкоксона. Множественные сравнения между независимыми группами проводились по H-

критерию Крускала-Уоллиса, между зависимыми группами – по критерию Фридмана. При сравнениях качественных и категориальных переменных применялся критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Различия между показателями считали статистически значимыми при $P < 0,05$

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СБОРА «МАРАНКХУЧ»

3.1. Результаты биохимических методов исследования сбора «Маранкхуч»

3.1.1. Гиполипидемическое действие сбора «Маранкхуч» у крыс с экспериментальным ожирением

Метаболический синдром является актуальной медико-социальной проблемой, характеризуется широким распространением и многокомпонентностью. Наряду с нарушением углеводного и пуринового обмена при метаболическом синдроме нарушается липидный обмен. По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 300 млн. взрослых людей с избытком массы тела, т.е. 30% жителей планеты страдают ожирением. Ожирение повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смертности. Известно, что гиперлипидемия и патологические изменения в эндотелии кровеносных сосудов приводят к развитию атеросклероза (Macrae F. Linton, 2019; Melania Gaggini et al., 2023). В настоящее время предложено достаточное количество гиполипидемических средств, таких как холестирамин, колестипол, производные фиброевой кислоты – клофибрат, ципрофибрат, безафибрат и др., которые не лишены побочных эффектов как гепатит, миопатия, миозит и длительное их применение затруднено (Переверзев А.П. и др., 2021; Jahad Alghamidi et al., 2018). В связи с этим, актуальной задачей фармакологии является создание новых гиполипидемических средств, с минимальными побочными эффектами. Несомненно, следует признать перспективными препараты, созданные на основе лекарственных растений, которые лишены побочных эффектов и могут применяться продолжительное время.

Изучение гиполипидемического эффекта сбора «Маранкхуч» проводилось на модели экспериментального ожирения, вызванного специфической гиперхолестериновой диетой. В течение месяца в рацион

питания испытуемых животных включали добавки, в которые входили 2,5% холестерина, 0,12% метилурацила и 30% растительного масла. Перед добавлением в корм растительное масло подвергалось нагреванию до высокой температуры, после чего оно охлаждалось до комнатной температуры (Хабриев В.В., 2005).

В течение 30-ти дней осуществлялось тщательное наблюдение за изменением массы тела животных, а также проводилась оценка морфометрических показателей. Взвешивание животных производилось регулярно, каждую неделю, в соответствии с заранее установленным графиком. В целях наглядности и удобства анализа результатов в таблице 3.1 представлены значения массы тела, зафиксированные на 15-е и 30-е сутки эксперимента. Опираясь на полученные данные, были рассчитаны общий и удельный прирост массы тела крыс за указанный период. Как показывают цифры, полученные при моделировании экспериментального ожирения (таблица 3.1), вес у опытных крыс, получавших гиперхолестериновую диету, повышается намного больше по сравнению с контрольными животными, получавшими стандартное питание.

Таблица 3.1. - Динамика веса крыс с экспериментальным ожирением (M±SD)

Динамика веса	Контрольные животные (n=10)	Опытные животные (n=50)	p
Исходный вес (гр.)	175,2±63,2	174,8±65,4	>0,05
Вес через 15 суток (гр.)	199,6±72,4 113,9%	285,9±83,5 163,6%	<0,05
Вес через 30 суток (гр.)	219,5±77,3 125,3%	338,2±84,3 193,5%	<0,001
ANOVA Фридмана	<0,05	<0,001	
Общий прирост веса (гр.)	44,3±3,6	163,4±59,8	<0,001
Удельный прирост (гр.)	0,25±0,07	0,93±0,09	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Так, общий прирост веса через месяц у контрольных животных составил $44,3 \pm 3,6$ гр., а у опытных крыс с ожирением этот показатель составил $163,4 \pm 59,8$ гр., превышая его в 3,5 раза. Также отмечалось повышение удельного прироста у контрольных и опытных животных, но у крыс опытной группы данный показатель составил $0,93 \pm 0,09$ против $0,25 \pm 0,07$ у контрольных животных.

Для оценки морфометрических показателей измеряли длину тела животного (расстояние от кончика носа до ануса), окружность грудной клетки (ОГ, измеряли непосредственно за передними лапками), окружность живота (ОЖ, измеряли непосредственно за задними лапками). На основании полученных данных рассчитывали показатель ОЖ/ОГ, индекс ИМТ, индекс Lee, удельный прирост, используя следующие формулы:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (гр.)} / \text{длина тела (см)}^2$$

$$\text{Индекс Lee} = (1/3 \times \text{веса (гр.)} / \text{длина тела (см)}) \times 1000$$

$$\text{Удельный прирост} = \text{показатель общего прироста} / \text{исходный вес}$$

Таблица 3.2. - Морфометрические показатели у крыс с экспериментальным ожирением (M±SD)

Показатель	Контрольные животные (n=10)	Опытные животные (n=50)	p
Длина тела (см)	$21,3 \pm 7,4$	$21,5 \pm 7,3$	$>0,05$
ОГ (см)	$13,2 \pm 4,3$	$15,5 \pm 4,6$	$>0,05$
ОЖ (см)	$16,5 \pm 5,1$	$18,2 \pm 5,2$	$>0,05$
ОЖ/ОГ	$0,9 \pm 0,4$	$1,17 \pm 0,6$	$>0,05$
ИМТ	$0,65 \pm 0,3$	$0,71 \pm 0,3$	$>0,05$
Индекс Lee	$4594,2 \pm 365,9$	$4985,8 \pm 372,4$	$<0,01$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно, все морфометрические показатели у опытных крыс превышали аналогичные показатели у контрольных (здоровых) групп, что свидетельствовало о развитии экспериментального ожирения.

Ожирение приводит к нарушению всех видов обменных процессов в организме, что способствует развитию метаболического синдрома, проявляющегося в виде инсулинорезистентности, гипергликемии, гипер- и дислипидемии, а также поражения печени различной степени тяжести. В связи с этим, мы провели биохимическое исследование крови для оценки указанных нарушений и выявления их взаимосвязи с ожирением.

Таблица 3.3. - Биохимические показатели у крыс с экспериментальным ожирением (M±SD)

Показатель	Контрольные животные (n=10)	Опытные животные (n=50)	p
Глюкоза, моль/л	4,3±1,0	7,2±1,8	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	1,5±0,7	2,4±0,9	<0,01
ЛПНП, мг%	3,5±0,9	4,8±1,1	<0,01
ЛПВП, ммоль/л	52,3±13,4	22,1±6,7	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,8	3,2±0,8	<0,001
АлАТ, ед/л	32,2±8,7	54,3±12,7	<0,001
АсАТ, ед/л	44,1±9,4	63,4±14,4	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Результаты биохимического анализа крови демонстрируют значительные изменения у животных с индуцированным экспериментальным ожирением. В сыворотке крови крыс наблюдалось повышение уровня атерогенных липопротеидов, включая холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛННП) и триглицериды; понизилась концентрация ЛПВП, а активность ферментов переаминирования (АлАТ и АсАТ) и уровень гликемии увеличились в сравнении показателями контрольных групп.

После успешного создания модели экспериментального ожирения для анализа гипополидемического воздействия сбора «Маранкхуч», крысы были разделены на четыре группы: первая группа состояла из интактных животных; вторая группа включала контрольных животных с экспериментальным ожирением (ЭО), которым вводили дистиллированную воду объемом 5 мл/кг массы тела; третья группа – опытные животные с ЭО, которым давали настой сбора «Маранкхуч» в той же дозировке; четвертая группа – опытные животные, получавшие настой сбора «Арфазетин», также в дозе 5 мл/кг массы. Продолжительность эксперимента составила 30 суток, в течение которых оценивалось влияние указанных средств на показатели липидного обмена у крыс с индуцированным ожирением.

Для детального анализа процессов липидной регуляции в организме крыс изучались такие показатели как общий холестерин, триглицериды, хиломикроны, фосфолипиды, а также липопротеиды различной плотности: ЛПНП и ЛПВП.

В ходе эксперимента на модели экспериментального ожирения у крыс было зафиксировано существенное увеличение уровней липидов в крови и нарушение липопротеинового обмена. В контрольной группе животных с ожирением концентрация холестерина достигла значений в $2,4 \pm 0,6$ ммоль/л, что заметно превышает показатели у интактных крыс ($1,5 \pm 0,4$ ммоль/л) ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении триглицеридов, уровень которых в контрольной группе повысился до $3,2 \pm 0,2$ ммоль/л против $1,6 \pm 0,5$ ммоль/л у здоровых животных. Кроме того, было зарегистрировано значительное увеличение содержания хиломикронов до $48,2 \pm 0,4$ мг% по сравнению с $29,4 \pm 0,4$ мг% ($p < 0,001$) у интактной группы крыс (таблица 3.4).

Наряду с общими липидами при экспериментальной модели ожирения у крыс наблюдалось развитие дислипидемии. Прежде всего, увеличилась концентрация β -липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до $4,8 \pm 0,4$ ммоль/л против $3,5 \pm 0,6$ ммоль/л у интактных животных и наоборот концентрации

липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) заметно понижалась составляя $22,1 \pm 0,7$ ммоль/л против $52,3 \pm 0,7$ ммоль/л у интактных животных. Что касается фосфолипидов, то их концентрация в крови понизилась до $0,48 \pm 0,4$ ммоль/л.

В процессе лечения настоем сбора «Маранхуч» в течение одного месяца наступило значительное улучшение показателей обмена липидов и липопротеинов. В опытной группе крыс, леченных настоем сбора «Маранхуч», наблюдалось статистически значимое снижение уровня холестерина до $1,8 \pm 0,3$ ммоль/л и триглицеридов до $2,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Таблица 3.4. - Влияние сбора «Маранхуч» на липидный профиль при экспериментальном ожирении (ЭО)

Серия опытов и дозы на кг массы	Интактные дистил. вода 5мл/кг 100%	Контрольные-ЭО+ дистил. вода 5 мл/кг	Опытные-ЭО+ «Маранхуч» 5 мл/кг	Опытные - ЭО + «Арфазетин» 5 мл/кг
Общий холестерин, ммоль/л	$1,5 \pm 0,4$ 100%	$2,4 \pm 0,6$ 160%	$1,8 \pm 0,3$ 120% $P < 0,001$	$2,1 \pm 0,3$ 140% $P < 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	$1,6 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,2$ 200%	$2,1 \pm 0,4$ 131,2% $P < 0,01$	$2,7 \pm 0,3$ 168,7% $P < 0,01$
Хиломикроны, мг%	$29,4 \pm 0,4$	$48,2 \pm 0,4$ 163,8%	$34,4 \pm 0,5$ 117% $P < 0,001$	$38,1 \pm 0,4$ 129,5% $P < 0,01$
ЛПНП, ммоль/л	$3,5 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,6$ 137,1%	$3,8 \pm 0,5$ 108,6% $P < 0,01$	$4,0 \pm 0,5$ 114,2% $P < 0,01$
ЛПВП, ммоль/л,	$52,3 \pm 0,7$	$22,1 \pm 0,7$ 43 %	$43,4 \pm 0,4$ 82,9% $P < 0,01$	$41,3 \pm 0,4$ 78,9% $P < 0,01$
Фосфолипиды, ммоль/л	$0,99 \pm 0,3$	$0,48 \pm 0,4$ 48,4%	$0,83 \pm 0,4$ 83,8% $P < 0,01$	$0,69 \pm 0,4$ 69,6% $P < 0,01$

Примечание: Значение P для контрольной серии дано по сравнению с интактными животными, а для опытной – по сравнению с соответствующей контрольной серии

Также в этой группе было зафиксировано полное восстановление повышенного содержания хиломикронов, достигшее $34,4 \pm 0,5$ мг%, и снижение концентрации бета-липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до $3,8 \pm 0,5$ ммоль/л, а содержание антиатерогенных липопротеидов (ЛПВП) в сыворотке крови опытных животных, достоверно повышалось до $43,4 \pm 0,4$ ммоль/л, приближаясь к показателю в интактной группе животных. Одновременно содержание фосфолипидов увеличилось почти в 2 раза, составляя $0,83 \pm 0,4$ ммоль/л.

Аналогичные результаты были получены при лечении крыс с экспериментальным ожирением настоем сбора «Арфазетин» в дозе 5 мл/кг массы. Использование антидиабетического сбора «Арфазетин» влияло на метаболизм липидов у животных, эффективно снижая уровни холестерина и триглицеридов до $2,1 \pm 0,3$ ммоль/л и $2,7 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно. Одновременно, отмечалось увеличение концентрации хиломикронов до $38,1 \pm 0,4$ мг%, что свидетельствует об изменении липидного профиля. Кроме того, наблюдалось снижение уровней фосфолипидов до $0,69 \pm 0,4$ ммоль/л и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до $4,0 \pm 0,5$ ммоль/л. В то же время, содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), играющих роль в антиатерогенных процессах, достоверно возрастало, достигая $41,3 \pm 0,4$ ммоль/л ($P < 0,01$).

Таким образом, проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что в результате лечения крыс с экспериментальным ожирением настоем сбора «Маранкхуч» в течение 30 суток, значительно снижается содержание холестерина, ЛПНП и хиломикронов в крови и к концу терапии приводит к полной нормализации показателей обмена липидов и липопротеидов, которые резко нарушены при экспериментальной модели ожирения. Одновременно, в процессе лечения устраняется дислипидопроteinемия, т.е. увеличивается содержание фосфолипидов и ЛПВП.

По-своему гиполипидемическому действию настоем сбора «Маранкхуч» превосходит аналогичное действие настоя сбора «Арфазетин».

Гиполипидемическое действие сбора «Маранкхуч» объясняется наличием пектиновых веществ в плодах шиповника, которые ускоряют метаболизм и выведение липидов. Известно, что пектины не перевариваются и не всасываются в желудке, кишечнике и связываясь с экзогенным холестерином способствуют его ускоренному выведению из организма. Также, обладая желчегонным действием настой сбора «Маранкхуч» препятствует застою желчи в желчевыводящих протоках. Следует подчеркнуть, цикорий один из растений сбора «Маранкхуч» содержит интубин, который активно стимулирует выработку и выведение желчи.

3.1.2. Гипогликемическое действие сбора «Маранкхуч» при экстрапанкреатической гипергликемии (глюкозотолерантный тест)

Исследования, проведенные множеством ученых, демонстрируют, что растения, богатые эфирными маслами и полифенолами, проявляют выраженное антидиабетическое действие (Рахимов И.Ф. и др., 2021)

В связи с этим, поиск и изучение новых видов лекарственных растений, содержащих данные компоненты, представляет собой значимую задачу для фармакологии и диабетологии на современном этапе. Таджикистан является местом обитания множества эфиромасличных и полифенолсодержащих растений, многие из которых ещё не были полностью изучены и не использовались для создания лекарственных препаратов, направленных на лечение сахарного диабета. В контексте нашего научного исследования была проведена работа по поиску и отбору лекарственных растений, которые являются уникальными для данного региона и демонстрируют выраженные гипогликемические свойства. В результате исследований был выявлен один из перспективных сборов - «Маранкхуч», демонстрирующий высокую эффективность в снижении уровня сахара в крови.

Гипогликемическое действие сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» изучали при различных формах острой и хронической гипергликемии, используя при этом глюкозотолерантный тест, адреналиновую

гипергликемию, на адекватной модели экспериментального сахарного диабета - аллоксановом и на модели экспериментального ожирения с применением гиперхолестериновой диеты.

Для оценки гипогликемического действия сбора «Маранкхуч» использовали глюкозотолерантный тест, который является доступным, наиболее распространенным методом исследования в практической эндокринологии для диагностики латентно текущего сахарного диабета и выявления пациентов, имеющих склонность к развитию диабета в будущем. При помощи этого теста дает возможно оценить состояние углеводного обмена и выявить нарушение толерантности к глюкозе. Толерантность к глюкозе определяли на крысах трехмесячного возраста обоего пола массой тела 200-250 гр., голодавших в течение 16 часов (Капилевич Л.В. и др., 2019). Углеводную нагрузку давали путем однократного внутрибрюшинного введения 40%-ного раствора глюкозы из расчета 2 грамма на килограмм массы крыс. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли ортотолуидиновым методом натошак и после сахарной нагрузки через 15, 45 и 90 минут (Горячева М.А., и др., 2019). Для проведения анализа извлекали кровь в объеме 1,5-2 мл, производя рассечение нижней десны крыс в условиях, обеспечивающих асептику. В ходе экспериментального исследования животные были распределены на четыре отдельные группы для оценки воздействия лекарственных настоев:

1. Первая группа (интактные крысы): животным вводили внутрижелудочно дистиллированную воду в количестве 5 мл на килограмм их массы тела. Эта группа служила базовым стандартом для сравнения с другими группами.

2. Вторая группа (контрольные животные): Животные в этой группе также получали дистиллированную воду в дозировке 5 мл на 1 кг массы тела.

3. Третья группа (опытные крысы, получавшие настой «Маранкхуч»): этим крысам вводили внутрижелудочно настой сбора «Маранкхуч» в объеме 5 мл на 1 кг веса.

4. Четвертая группа (опытные животные, получавшие настой «Арфазетин»): животные в этой группе получали настой сбора «Арфазетин» по аналогичной схеме дозировки и введения.

Экспериментальные группы получали соответствующие настои фитосборов в течение пяти дней. На шестой день исследования, после 16-часового периода голодания, был проведен глюкозотолерантный тест.

Результаты экспериментов, представленные в таблице 3.5, показали, что у контрольных крыс после углеводной нагрузки уровень гликемии повышается достигая пика на 15 минуте исследования- $8,0 \pm 0,2$ ммоль/л и затем содержание сахара в крови начинало постепенно снижаться, однако не доходило до исходных данных - концентрация сахара в сыворотке крови у контрольных животных на 45 и 60 минуте исследования составила $6,7 \pm 0,1$ ммоль/л и $6,2 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p < 0,01$).

У опытных крыс, получавших настой сбора «Маранкхуч» в течение пяти дней, уровень гликемии повышался незначительно: через - 15 минут до $6,1 \pm 0,4$ ммоль/л, через 45 минут составил $5,0 \pm 0,1$ ммоль/л, а через 90 минут был близок к показателю в интактной группе - $4,9 \pm 0,1$ ммоль/л, при статистически значимых результатах.

Таблица 3.5. - Результаты изучения гипогликемического действие настоя сбора «Маранкхуч» при экстрапанкреатической гипергликемии

№	Серия опытов и дозы на кг/массы	Исходный показатель, принятый за 100%	Концентрация сахара в крови в ммоль/л после в/б введения р-ра глюкозы и в % через			p
			15 мин	45 мин	90 мин	
1	Интактные- дистиллированная вода 5 мл/кг (n=8)	$4,6 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,2$ 102,1%	$4,6 \pm 0,1$ 100%	$4,6 \pm 0,1$ 100%	$>0,05$
2	Контрольные - глюкоза 2 гр/кг дистил. вода 5 мл/кг (n=10)	$4,7 \pm 0,1$	$8,0 \pm 0,2$ 170,2%	$6,7 \pm 0,1$ 142,6%	$6,2 \pm 0,1$ 131,9%	$<0,01$
3	Опытные- глюкоза 2 гр/кг сбор «Маранкхуч» в/ж, 5мл/кг (n=10)	$4,6 \pm 0,1$	<u>$6,1 \pm 0,4$</u> 132,6%	<u>$5,0 \pm 0,1$</u> 108,6%	<u>$4,9 \pm 0,1$</u> 106,5%	$<0,05$

Продолжение таблицы 3.5.

4	Опытные- глюкоза 2 гр/кг сбор «Арфазетин» в/ж, 5мл/кг (n=10)	4,6±0,1	<u>7,8±0,3</u> 169,5%	<u>5,4±0,3</u> 117,4%	<u>5,3±0,3</u> 115,2%	<0,05
---	--	---------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	-------

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике (по ANOVA Фридмана); % по отношению к исходному показателю

Аналогичные результаты обнаружены у опытных животных, получавшие настой сбора «Арфазетин», но показатели уровня гликемии несколько уступали идентичным показателям сбора «Маранкхуч» (табл.3.5).

Таким образом, результаты эксперимента показывают, что изучаемый сбор «Маранкхуч» повышает у экспериментальных животных толерантность к глюкозе при глюкозотолерантном тесте на фоне сахарной нагрузки, и в перспективе можно его рекомендовать как гипогликемический препарат растительного происхождения.

3.1.3. Гипогликемическое действие сбора «Маранкхуч» при адреналиновой гипергликемии

Гипогликемическое воздействие настоя сбора «Маранкхуч» было направлено на анализ его эффектов при адреналиновой гипергликемии, являющейся одной из установленных моделей для изучения повышения уровня глюкозы в крови. Для воспроизведения адреналиновой гипергликемии использовался однократный внутрибрюшинная инъекция 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида (*Adrenalini hydrochloridum*, производства Московского эндокринного завода, Россия) в дозировке 1 мг/кг веса опытного животного.

Для проведения экспериментальных исследований использовались белые беспородные крысы обоих полов, весом от 200 до 220 граммов. Животные подвергались голоданию в течение 12-15 часов перед началом эксперимента, что необходимо для стандартизации исходных условий перед введением адреналина гидрохлорида. В ходе экспериментов животным из опытных групп вводились настои двух лекарственных сборов: «Маранкхуч» и

антидиабетический сбор «Арфазетин», который служил прототипом для сравнения.

За 30 минут до внутрибрюшинного введения адреналина гидрохлорида крысам из опытных групп вводили внутривенно настой сбора «Маранкхуч» и настой сбора «Арфазетин». Животные из интактной и контрольной групп перед началом эксперимента получали дистиллированную воду в объеме 5 мл на кг массы тела внутривенно. Уровень глюкозы в крови измеряли с использованием ортотолуидинового метода на голодный желудок, а также через 15 и 45 минут после инъекции адреналина гидрохлорида. Для получения крови в объеме 0,5-0,7 мл производили рассечение на нижней десне животных, соблюдая асептические условия.

В ходе экспериментов было установлено, что у контрольной группы крыс спустя 15 минут после введения адреналина гидрохлорида наблюдалось существенное увеличение уровня глюкозы в крови, достигнувшее $10,2 \pm 0,3$ ммоль/л, что в процентном соотношении составило 231,8% (таблица 3.6). Через 45 минут после инъекции интенсивность гипергликемии снизилась до $9,8 \pm 0,3$ ммоль/л, однако этот показатель все еще значительно превышал уровень глюкозы у интактной группы животных на 125,1%.

В то же время, у крыс из опытной группы, которым заблаговременно вводили настой сбора «Маранкхуч», наблюдалось только незначительное увеличение уровня глюкозы в крови, которое через 15 минут составило $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л. Через 45 минут после начала эксперимента наблюдалось дополнительное понижение гликемии до $5,1 \pm 0,3$ ммоль/л. Таким образом, средний уровень глюкозы в крови в данной группе крыс был близок к показателям интактной группы.

Исследование выявило, что применение настоя антидиабетического сбора «Арфазетин» эффективно снижало уровень гипергликемии, индуцированной введением адреналина гидрохлорида.

Таблица 3.6. - Результаты изучения гипогликемического действие настоя сбора «Маранкхуч» при адреналиновой гипергликемии

№	Серия опытов и дозы на кг массы	Исходный показатель принятый за 100%	Концентрация сахара в крови в ммоль/л и в % через		p
			15 мин	45 мин	
1	Интактные – дистил. вода 5 мл/кг	4,3±0,3	4,3±0,2 100%	4,2±0,3 97,6%	>0,05
2	Контрольные – адреналина гидрохлорид 1мг/кг + дистил. вода 5 мл/кг	4,4±0,2	10,2±0,3 231,8%	9,8±0,3 222,7%	<0,001
3	Опытные - адреналина гидрохлорид 1мг/кг + настой сбора «Маранкхуч» 5мл/кг	4,5±0,3	5,9±0,1 131,1,3%	5,1±0,3 113,3%	<0,05
4	Опытные адреналина гидрохлорид 1мг/кг + настой «Арфазетин» 5 мл/кг	4,3±0,3	6,7±0,1 155,8%	6,5±0,1 151,1%	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике (по ANOVA Фридмана); процент гипергликемии дан по сравнению с исходным показателем, принятым за 100%

Через 15 минут и 45 минут после введения адреналина, уровень сахара в крови у испытуемых крыс снизился до значений 6,7±0,1 ммоль/л и 5,5±0,1 ммоль/л соответственно. Это соответствует уменьшению гипергликемии на 76% и 71,6% по сравнению с показателями контрольной группы животных (P<0,01). В то же время, эти показатели несколько уступают результатам испытуемой группы животных. Такие результаты свидетельствуют о выраженном гипогликемическом эффекте изучаемого сбора «Маранкхуч» в условиях адреналиновой гипергликемии.

Таким образом, эксперименты на белых крысах на толерантности к глюкозе и адреналиновой гипергликемии дают основание подтвердить эффективное сахароснижающее свойство сбора «Маранкхуч».

3.1.4. Гипогликемическое действие сбора «Маранкхуч» на модели экспериментального ожирения с гиперхолестериновой диетой

В ходе нашего исследования была оценена эффективность фитосбора «Маранкхуч» на модели экспериментального ожирения, которое было вызвано

с помощью гиперхолестериновой диеты. Эксперименты проводились на нелинейных крысах-самцах в течение 30 дней. Для оценки гипогликемического эффекта сбора, на 15-е и 30-е сутки эксперимента осуществлялся забор крови из десны животных, которые находились в состоянии голода в течение 12 часов. При этом строго соблюдались все правила антисептики. Эффективность сбора «Маранкхуч» анализировалась по двум основным показателям: уровню глюкозы в крови и содержанию гликозилированного гемоглобина. В рамках исследования животные были разделены на четыре группы, каждая из которых включала из 10 белых крыс. Первая группа состояла из интактных животных, которым на протяжении 30 дней вводили внутривенно дистиллированную воду в объеме 5 мл на килограмм их веса. Вторая группа состояла из крыс с индуцированным экспериментальным ожирением (ЭО), получавших такое же количество дистиллированной воды. Третья группа, опытные животные с ЭО, которым для лечения применялся настой сбора «Маранкхуч», также в дозировке 5 мл/кг массы. Четвертая группа включала крыс с ЭО, получавших для терапии настой сбора «Арфазетин», применяемый по аналогичной схеме.

Таблица 3.7. – Динамика изменения показателей гликемии при применении сбора «Маранкхуч» у опытных животных с экспериментальным ожирением на фоне гиперхолестериновой диеты

Серия опытов и дозы на кг массы	Исходный показатель принятый за 100%	Концентрация сахара в крови, в ммоль/л и в % через		Гликолизированный гемоглобин (HbA1c)	P
		15 суток	30 суток	30 суток	
Иинтактные – дистил.вода 5 мл/кг	4,3±0,03	4,3±0,5	4,3±0,2	4,3±0,2	>0,05
Контрольные - ЭО+ дистил. вода 5 мл/кг	4,4±0,02	7,2±0,3 163,6%	7,3±0,3 165,9%	7,0±0,3 162,7%	<0,01
Опытные - ЭО + настой сбора «Маранкхуч» 5мл/кг	4,5±0.03	5,3±0,3 117,7%	5,1±0,3 118,8%	5,0±0,3 116,2%	<0,05
Опытные - ЭО + настой «Арфазетин» 5 мл/кг	4,3±0,03	6,2±0,1 144,1%	6,1±0,1 141,8%	6,2±0,1 144,2%	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике (по ANOVA Фридмана); % по отношению к исходному показателю

Согласно результатам экспериментальных данных, модель ожирения сопровождается стойкой гипергликемией и повышением содержания гликолизированного гемоглобина весь период исследования (таблица 3.7). Так, концентрация сахара в крови у контрольных животных составила на 15 сутки $7,2 \pm 0,3$ ммоль/л и на 30 сутки $7,3 \pm 0,3$ ммоль/л. В течение 30-ти дневного лечения настоем сбора «Маранкхуч» происходит достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня гликемии во все сроки исследования, составляя на 15 сутки $5,3 \pm 0,3$ ммоль/л и на 30 сутки $5,1 \pm 0,3$ ммоль/л. У группы крыс, которым вводили настой препарата сравнения «Арфазетин», также отмечалось снижение концентрации глюкозы в крови. На 15-й день эксперимента уровень глюкозы составил $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л, а к 30-му дню показатель уменьшился незначительно до $6,1 \pm 0,3$ ммоль/л. Однако, данные значения оказались несколько хуже, по сравнению с результатами, достигнутыми при использовании настоя сбора «Маранкхуч».

У контрольной группы животных, которые не получали лечение, содержание гликолизированного гемоглобина изначально составило $7,0 \pm 0,3\%$. После 30-дневной терапии настоями сборов «Маранкхуч» и «Арфазетин», уровень гликолизированного гемоглобина снизился до $5,0 \pm 0,3$ ммоль/л и $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно. Эти результаты показывают, что настоем сбора «Маранкхуч» действительно эффективен в снижении концентрации глюкозы и гликолизированного гемоглобина в сыворотке крови крыс с экспериментальным ожирением, что подтверждает его гипогликемическое действие.

3.1.5. Гипогликемическое действие сбора «Маранкхуч» на модели аллоксанового диабета

В рамках эксперимента для воспроизведения модели сахарного диабета использовали аллоксановый диабет на белых половозрелых крысах-самцах с массой тела 220-250 гр. Модель диабета создавалась путем подкожного введения 10%-ного раствора аллоксангидрата (Alloxanum hydratum,

производство "Хемапол", Чехословакия), приготовленного непосредственно перед использованием, в дозировке 100 мг на 1 кг веса животного. Процедура введения осуществлялась после 24-часового срока голодания животных (Нуралиев Ю.Н. и соавт., 1984). Для оценки терапевтической эффективности нового фитосбора «Маранкхуч», настой его вводили внутривенно, начиная с первых суток после инъекции аллоксангидрата и продолжался вводиться ежедневно на протяжении 30 суток. Эффективность настоя сравнивалась с известным антидиабетическим сбором «Арфазетин», который был разработан учеными из Всероссийского НИИ лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) (С.Я. Соколов и соавт., 1990).

Эффективность сбора «Маранкхуч» в контроле уровня глюкозы и гликолизированного гемоглобина анализировалась по данным, собранным у контрольных и леченных крыс. Измерения концентрации сахара в крови проводились до начала введения аллоксангидрата, а также на 7, 15 и 30 день лечения. Уровень гликолизированного гемоглобина определяли на 30-й день после начала применения настоя «Маранкхуч».

Аллоксановый диабет у лабораторных животных характеризуется выраженной гипергликемией и повышением уровня гликолизированного гемоглобина, что подтверждается данными экспериментов (таблица 3.8). У контрольной группы крыс гликемия сохранялась на высоком уровне в течение всего эксперимента: на 7-е сутки она составляла $12,9 \pm 0,3$ ммоль/л, на 15-е сутки наблюдалось незначительное снижение до $12,2 \pm 0,3$ ммоль/л ($P < 0,05$), и такой же уровень сохранялся и через месяц.

Во время терапии настоем сбора «Маранкхуч» зафиксировано статистически значимое ($P < 0,05$) снижение уровня глюкозы в сыворотке крови: через 7 суток до $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л, через 15 суток до $5,1 \pm 0,3$ ммоль/л, и наиболее значительное снижение до $4,6 \pm 0,3$ ммоль/л зафиксировано после месяца лечения (таблица 3.8).

Таблица 3.8. - Гипогликемическое действие сбора «Маранкхуч» при аллоксановом диабете (АД)

Серия опытов и дозы на кг массы	Исходный показатель принятый за 100%	Концентрация сахара в крови в ммоль/л и в % через			Гликолизированный гемоглобин (Hb A1c), %	P
		7 суток	15 суток	30 суток	30 суток	
Интактные – дистил. вода 5 мл/кг	4,3±0,03	4,3±0,2 100%	4,2±0,3 97,6%	4,2±0,3 97,6%	4,2±0,3 97,6%	>0,05
Контрольные – АД + дистил. вода 5 мл/кг	4,4±0,02	12,9±0,3 293,6%	12,2±0,03 277,2%	12,1±0,3 275%	12,2±0,3 275%	<0,05
Опытные – АД + настоем сбора «Маранкхуч» 5мл/кг	4,5±0,03	5,9±0,1 131,1%	5,1±0,3 113,5%	4,6±0,3 102,2%	4,7±0,3 102,2%	<0,05
Опытные- АД+ настоем «Арфазетин» 5 мл/кг	4,3±0,03	6,4±0,1 148,8%	6,3±0,1 146,5%	6,1±0,1 141,5%	6,3±0,1 141,5%	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике (по ANOVA Фридмана); % по отношению к исходному показателю

Таким образом, концентрация глюкозы в крови у крыс с аллоксановым диабетом в конце эксперимента приблизилась к уровням, наблюдаемым у здоровых (интактных) групп животных. У животных, леченных настоем сбора «Арфазетин», также наблюдалось снижение уровня гликемии: через 7 суток гликемия составила 6,4±0,1 ммоль/л, через 15 суток - 6,3±0,3 ммоль/л, а через 30 суток - 6,1±0,1 ммоль/л. Однако, эти цифры значительно уступали группе животных с настоем сбора «Маранкхуч». Контрольная группа крыс показала, что содержание гликолизированного гемоглобина превышает показатель у здоровых (интактных) крыс на 177,4%. В опытных группах, получавших настоем сбора «Маранкхуч» и настоем сбора «Арфазетин», процентное содержание гликолизированного гемоглобина понижалось на протяжении всего периода исследования. Через 30 дней лечения, уровень гликолизированного гемоглобина у животных, получавших сбор «Маранкхуч», составил 4,7±0,1 ммоль/л, а у животных, леченных сбором «Арфазетин» - 6,3±0,1 ммоль/л (P<0,05). Сравнительный анализ показывает, что сбор «Маранкхуч» обладает

более высокой эффективностью в снижении гликемии по сравнению со сбором «Арфазетин».

Исследования подтвердили эффективность гипогликемического действия настоя сбора «Маранкхуч» в условиях экстрапанкреатической и адреналиновой гипергликемии, на модели экспериментального ожирения, а также аллоксанового диабета. В экспериментальных условиях настой сбора «Маранкхуч» статистически значимо ($P < 0,05$) снижает уровень гликемии и концентрацию гликолизированного гемоглобина в крови, демонстрируя при этом более выраженные результаты по сравнению с настоем известного сбора «Арфазетин».

Гипогликемический эффект настоя сбора «Маранкхуч» обусловлен наличием в его составе значительного количества флавоноидов, эфирных масел, органических кислот и витаминов. Эти компоненты способствуют усиленному окислению глюкозы в тканях, что ведет к её более эффективной утилизации и, как следствие, к снижению её концентрации в крови. Кроме того, существует вероятность, что биологически активные вещества, содержащиеся в настое, могут оказывать регенерирующее действие на островки Лангерганса в поджелудочной железе. Эти данные позволяют рассматривать настой сбора «Маранкхуч» как перспективное средство для использования в лечении сахарного диабета II типа и в комплексной терапии метаболического синдрома.

3.1.6. Влияние сбора «Маранкхуч» на свертывающую систему крови

Оценка показателей активности свертывающей системы крови имеет важное практическое значение и должна быть включена в план доклинических экспериментальных исследований новых лекарственных средств, в том числе растительного происхождения. Особенно важны эти результаты при оценке лекарственных препаратов, рекомендуемых для фитотерапии метаболического синдрома.

Многочисленные исследования (Petric G.G. и соавт., 2014; Аметов А.С. и др., 2017) показали, что при гипергликемии, дислипидемии и дефиците инсулина наблюдаются изменения во всех этапах коагуляции крови.

В исследовании эффективности настоя сбора «Маранкхуч» на активность свертывающей системы, применялась модель экспериментального аллоксанового диабета. Критериями для оценки воздействия настоя служили время кровотечения по Дюку, количество тромбоцитов, время рекальцификации плазмы (ВРП), протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время, концентрация фибриногена, а также содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме.

Анализ экспериментальных данных показал, что у крыс с аллоксановым диабетом развивается гиперкоагуляция, состояние, которое проявляется рядом изменений в системе свертывания крови. Специфические показатели этого состояния включают увеличение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и фибриногена. Кроме того, наблюдается укорочение времени кровотечения по методу Дюка, что указывает на более быструю свертываемость крови. Также отмечается повышение уровня тромбоцитов в крови, удлинение тромбинового времени и времени рекальцификации плазмы. Эти данные подтверждают наличие нарушений в активности свертывающей системы крови у животных (таблица 3.9).

У контрольных животных - время кровотечения по Дюку было укорочено на 34,4% по сравнению со здоровыми (интактными) животными и составляло $2,1 \pm 0,3$ минуты против $3,2 \pm 0,2$ минут. В ходе 30-дневного лечения настоем сбора «Маранкхуч» и настоем сбора «Арфазетин» время кровотечения у диабетических животных достоверно увеличилось, достигая $3,5 \pm 0,3$ и $3,0 \pm 0,3$ минут соответственно ($P < 0,05$).

У крыс контрольной группы содержание тромбоцитов достигло $251,2 \pm 2,4 \times 10^3 / \text{мм}^3$, что указывает на тромбоцитоз. Это состояние является следствием длительной гипергликемии и диспротеинемии, характерных для аллоксанового диабета. В ходе терапии настоем сбора «Маранкхуч»

наблюдалось снижение этого показателя до $242,1 \pm 2,4 \times 10^3 / \text{мм}^3$, что свидетельствует о приближении к нормальным значениям ($P < 0,05$) (таблица 3.9). Настой сбора «Арфазетин» также оказывал сходное воздействие, однако его эффективность была несколько ниже по сравнению с настоем сбора «Маранкхуч».

Таблица 3.9. - Результаты изучения влияния сбора «Маранкхуч» на активность свертывающей системы крови на модели экспериментального диабета (АД)

Серия опытов и дозы на кг массы	Время кровотечения по Дюку, мин.	Тромбоциты, $10^3 / \text{мм}^3$	Протромбиновый индекс, %	РФМК ЕД	Фибриноген г/л	Тромбиновое время, с	Время рекальцификации плазмы (ВРП), с
Интактные – дистил. вода 5 мл/кг	$3,2 \pm 0,3$ 100%	$240,2 \pm 2,4$ 100%	$90 \pm 1,4$ 97,6%	$0,39 \pm 0,2$ 100%	$21,8 \pm 1,2$ 100%	$16 \pm 0,02$ 100%	$64,2 \pm 1,6$ 97,6%
Контрольные – АД + дистил. вода 5 мл/кг	$2,1 \pm 0,2$ 65,6%	$251,2 \pm 2,4$ 104,5%	$160,1 \pm 1,8$ 275%	$0,69 \pm 0,2$ 176,9%	$29,2 \pm 1,3$ 133,9%	$23,9 \pm 0,3$ 293,6%	$63,2 \pm 1,8$ 277,2%
Опытные – АД + настой сбора «Маранкхуч» 5 мл/кг	$3,5 \pm 0,3$ 109,3%	$242,1 \pm 2,4$ 113,5%	$124,6 \pm 1,8$ 102,2%	$0,41 \pm 0,2$ 105,1 %	$24,3 \pm 1,3$ 102,2%	$18,5 \pm 0,2$ 131,1%	$65,1 \pm 1,6$ 113,5%
Опытные- АД+ настой «Арфазетин» 5 мл/кг	$3,0 \pm 0,3$	$246,3 \pm 1,4$ 146,5%	$136,1 \pm 1,8$ 141,5%	$0,48 \pm 0,2$ 123,0%	$26,3 \pm 1,4$ 120,6%	$19,4 \pm 0,1$ 148,8%	$66,3 \pm 1,6$ 146,5%
p	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса)

Исследование показало, что протромбиновый индекс у крыс контрольной серии значительно повышался, достигая $160,1 \pm 1,8\%$. При внутрижелудочном введении настоя сбора «Маранкхуч» наблюдалось статистически значимое ($P < 0,05$) снижение этого показателя до $124,6 \pm 1,8\%$. При использовании настоя «Арфазетин» также отмечалось снижение протромбинового индекса до

136,1±1,8%, однако этот результат немного уступает эффективности настоя сбора «Маранкхуч» (табл.3.9).

Уровень фибриногена у крыс с аллоксановым диабетом контрольной группы был повышен и составлял 29,2±1,3 г/л, что на 33,9% выше по сравнению с его уровнем у интактных животных. В группе, получавшей настой сбора «Маранкхуч», содержание фибриногена снизилось до 24,3±1,3 г/л. У крыс, леченных настоем сбора «Арфазетин», уровень фибриногена составил 26,3±1,3 г/л.

Одним из показателей, свидетельствующих о повышенной активности свертывающей системы, являются растворимые фибрин-мономерные комплексы. У крыс с экспериментальным диабетом их содержание было увеличено на 76,9%, достигая 0,69±0,ЕД, по сравнению с интактными животными, у которых этот показатель составлял 0,39±0,2ЕД (P<0,05). После 30-дневного лечения настоями сборов «Маранкхуч» и «Арфазетин», концентрация этих комплексов достоверно снизилась до 0,41±0,2ЕД и 0,48±0,2ЕД соответственно (P<0,05).

Время рекальцификации плазмы не изменялось во всех группах и оставалось в пределах нормы, варьируясь от 65,1±1,3 секунды до 66,±1,3 секунды.

Таким образом, настой сбора «Маранкхуч» эффективно нормализует показатели свертывающей системы крови, нарушенные при аллоксановом диабете.

Фитотерапия метаболического синдрома должна быть комплексной и многоаспектной, охватывая не только коррекцию углеводного, липидного и белкового обмена, но и акцентируя внимание на регуляцию активности свертывающей системы крови. Это особенно важно для профилактики сосудистых осложнений, которые часто сопутствуют данному состоянию.

3.1.7. Изучение антиоксидантного действия сбора «Маранкхуч»

Антиоксидантная терапия является ключевым элементом комплексного лечения метаболического синдрома и его сосудистых последствий, так как активное участие свободных радикалов кислорода в развитии сахарного диабета и связанных с ним осложнений научно подтверждено (Sapper H. et al., 2016). Особое внимание уделяется изучению эффекта натуральных антиоксидантов, таких как флавоноиды, на процессы липидной перекиси. Флавоноиды и их производные, являясь гетероциклическими соединениями, способствуют снижению проницаемости и укреплению стенок кровеносных сосудов благодаря своим антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойствам. Полифенольные компоненты фитопрепаратов, взаимодействуя со свободными радикалами, эффективно тормозят процесс липопероксидации в организме за счёт формирования малоактивных фенольных радикалов и способствуют ускоренной утилизации окисленных липидов (Меньшикова Е.Б. и соавт., 2012). Антиоксидантные лекарственные средства, блокируя липопероксидацию, стабилизируют структуру клеточных мембран, нормализуют их проницаемость и улучшают микроциркуляцию. Это способствует более быстрому удалению токсичных продуктов перекисного окисления, предотвращает разрушение тканей органов и стимулирует процессы их регенерации.

Антиоксидантное действие сбора «Маранкхуч» было изучено на модели экспериментального ожирения у крыс, поддерживаемых на гиперхолестериновой диете. Установлено, что активация процессов перекисного окисления липидов в клетках и тканях внутренних органов способствует усиленному образованию эндогенных альдегидов, включая малоновый диальдегид (МДА), что указывает на оксидативный стресс. Для оценки антиоксидантного эффекта лекарственного сбора было исследовано содержание малонового диальдегида и активность супероксиддисмутазы (СОД).

Результаты эксперимента показывают, что при экспериментальном ожирении у контрольных белых крыс происходит увеличение содержания малонового диальдегида (МДА) до $5,28 \pm 0,7$ мкмоль/л по сравнению с $3,48 \pm 0,7$ мкмоль/л у интактных животных. Активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) в контрольной группе снизилась до $3,77 \pm 0,7$ мкмоль/л, в то время как у здоровых животных этот показатель составлял $6,54 \pm 0,7$ мкмоль/л (таблица 3.10).

После месячного лечения настоем сбора «Маранкхуч» в дозе 5 мл/кг массы тела животного наблюдалось значительное достоверное снижение содержания МДА до $3,90 \pm 0,3$ мкмоль/л, и одновременно произошло увеличение активности СОД до $5,85 \pm 0,4$ мкмоль/л ($P < 0,001$).

В группе опытных животных, которые получали внутрижелудочно настоем сбора «Арфазетин» в аналогичной дозе, также было зафиксировано антиоксидантное действие: содержание МДА снизилось до $3,70 \pm 0,3$ мкмоль/л, а активность СОД повысилась до $5,97 \pm 0,3$ мкмоль/л ($P < 0,001$).

Таблица 3.10. - Изучение антиоксидантного действия сбора «Маранкхуч» при экспериментальном ожирении

№	Серия опытов и дозы в мл/кг массы	Показатели ПОЛ в сыворотке крови	
		МДА, мкмоль/л	СОД, мкмоль/л
1	Интактные – дистил. вода 5 мл/кг массы	$3,48 \pm 0,7$	$6,54 \pm 0,4$
2	Контрольные - ЭО +дистилл. вода 5 мл/кг массы	$5,28 \pm 0,3$ $p < 0,001$	$3,77 \pm 0,1$ $p < 0,001$
3	Опытные – ЭО + настоем «Маранкхуч» 5 мл/кг массы	$3,90 \pm 0,3$ $p_1 < 0,001$	$5,85 \pm 0,4$ $p_1 < 0,01$
4	Опытные - ЭО + настоем «Арфазетин» 5 мл/кг массы	$3,70 \pm 0,3$ $p_1 < 0,001$	$5,97 \pm 0,4$ $p_1 < 0,001$
	p	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса); p – статистическая значимость различий показателей по сравнению с интактной серией, p1- с контрольной серией (по U-критерию Манна-Уитни)

Исследование показало, что при экспериментальном ожирении у крыс наблюдается одновременное повышение содержания малонового диальдегида (МДА) и снижение активности фермента супероксиддисмутазы (СОД). Эти изменения играют важную роль в развитии сосудистых осложнений, ассоциированных с метаболическим синдромом. Сбор «Маранкхуч», содержащий в своем составе флаваноиды и полифенолы, демонстрирует эффективное антиоксидантное действие.

3.1.8. Изучение капилляростабилизирующего действия сбора «Маранкхуч»

Ангиопротективное воздействие лекарственных сборов анализировалось на моделях локального воспаления, связанного с повреждением сосудов в зоне введения флогогенного агента. Оценка эффективности растительных средств проводилась на основе их влияния на проницаемость сосудистых капилляров животных, используя методику К.Н. Монаковой. Воспалительный процесс и сопутствующие сосудистые нарушения могут варьироваться по интенсивности и времени появления после применения раздражителя, что напрямую зависит от реактивности капилляров кожи. Более высокая реактивность капилляров ускоряет развитие сосудистых изменений. Скорость проявления сосудистых нарушений под воздействием стандартного флогогенного агента позволяет сделать выводы о реактивности капилляров у контрольной и экспериментальной групп животных.

В качестве флогогенного вещества нами был использован ксилол. Изменение проницаемости сосудов может быть оценено при помощи индикаторов, один из них – краситель синий Эванса (Evans blue, T-1824).

Изучение капилляростабилизирующего действия лекарственных сборов проводилось на модели аллоксанового диабета у половозрелых нелинейных крыс обоего пола, весом 250-300 грамм. Экспериментальные животные были разделены на четыре группы: первая группа — интактные крысы, которым внутрижелудочно вводили физиологический раствор в объеме 5 мл/кг массы тела; вторая группа — контрольные животные с аллоксановым диабетом, которые не получали лечения; третья группа — опытные крысы, получавшие

внутрижелудочно настой сбора «Маранкхуч» в дозировке 5 мл/кг массы; четвертая группа — также опытные животные, но получавшие настой сбора «Арфазетин» по той же схеме.

За 24 часа до начала эксперимента у крыс аккуратно сбривали шерсть на вентральной стороне спины, стараясь не повредить кожу. На следующий день, за один час до нанесения 0,05 мл ксилола на депилированную поверхность кожи, крысам внутрибрюшинно вводили 1% раствор красителя синего Эванса в дозировке 50 мг/кг массы тела. Затем фиксировали время, появления синего окрашивания на коже в очаге воспаления (Гайдай Е.А. и др., 2018).

Таблица 3.11. - Результаты изучения мембраностабилизирующего действия сбора «Маранкхуч» при экспериментальном диабете (АД)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Время появления окрашивания	
		мин.	%
Интактные – дистил.вода, 5 мл/кг	8	5,25±0,3	100
Контрольные –АД + дистил. вода 5 мл/кг	10	3,59±0,3	68,3
Опытные – АД + настой сбора «Маранкхуч» 5мл/кг	10	4,51±0,4	85,9
Опытные- АД+ настой «Афазетин» 5 мл/кг	10	4,07±0,3	77,5
p		<0,05	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Краскела-Уоллиса)

У животных с аллоксановым диабетом, получавших настой сбора «Маранкхуч», время окрашивания в среднем достоверно удлинялось до 4,51±0,4 минуты (85,9%), в сравнении с 3,59±0,3 минуты (68,3%) у контрольной группы (P <0,05). В группе животных, получавших настой сбора «Арфазетин», время окрашивания также достоверно увеличивалось, достигая 77,5% по сравнению с показателем у интактных животных.

Таким образом, предварительное введение фитопрепаратов достоверно снижало повышенную под действием ксилола проницаемость кожных капилляров. Это свидетельствует о наличии капилляростабилизирующего действия как у сбора «Маранкхуч», так и у сбора «Арфазетин»

3.1.9. Изучение седативного действия сбора «Маранкхуч»

Невротические расстройства широко распространены среди населения. Согласно данным ВОЗ, частота неврозов в популяции достигает 20-25%, что ставит их на третье место по распространенности после гипертонической болезни и гриппозной инфекции. Среди соматических пациентов неврозы часто сопровождаются депрессией (15-20%), что ухудшает течение основного заболевания и подчеркивает необходимость поиска новых подходов к диагностике и терапии неврологической патологии.

Традиционно в фармакотерапии неврозов применяются психотропные средства, в частности, транквилизаторы бензодиазепинового ряда. Однако, фитотерапия, использующая лекарственные растения с успокаивающим действием, также имеет давнюю историю применения в лечении неврозов и неврозоподобных состояний. Основное преимущество фитотерапии заключается в том, что одно растительное лекарственное средство может одновременно реализовывать различные направления этиопатогенетической и соматической терапии. Кроме того, лечение лекарственными растениями может быть длительным и обладает низкой токсичностью.

Как известно, стресс является причиной не только нарушений психической деятельности, но и развития ряда заболеваний, связанных с выбросом в кровь гормонов – норадреналина, адреналина и кортизола, с последующей активацией не только симпато-адреналовой, но и системы ренин-ангиотензин. Следовательно, стресс провоцирует и развитие артериальной гипертензии, в связи с этим, терапию артериальной гипертензии начинают с назначения больным седативных средств. Актуальность создания новых лекарственных средств, обладающих седативным действием не вызывает сомнений.

Экспериментальные исследования седативных свойств фитосбора «Маранкхуч» выполнялись на беспородных крысах обоего пола весом 200-220 грамм. Животные были подразделены на три отдельные группы: первая, контрольная группа животных получала внутрижелудочно дистиллированную

воду объемом 5 мл на кг веса; вторая, экспериментальная группа животных принимала тот же объем настоя сбора «Маранкхуч»; третья группа, также опытные, принимали настой известного «Успокоительного сбора» (трава пустырника, шишки хмеля, листья мяты, корневища с корнями валерианы, корни солодки), также в объеме 5 мл на 1 кг веса. Настои сбора «Маранкхуч» и «Успокоительного сбора» вводились животным внутрижелудочно при помощи атравматичного зонда за 60 минут до начала эксперимента. Седативное действие сбора «Маранкхуч» оценивалось с использованием теста принудительного плавания (ТПП) и метода бокового положения животных.

В контрольной группе средняя продолжительность плавания крыс составила $42,3 \pm 3,8$ минуты. В опытной группе, где животным за 60 минут до теста вводили внутрижелудочно настой «Маранкхуч», продолжительность плавания значительно уменьшилась и составила $30,4 \pm 3,5$ минуты (таблица 3.12). Также в эксперименте участвовала группа животных, которым вводили настой успокоительного сбора в дозе 5 мл/кг массы тела. У этих животных продолжительность плавания сократилась до $25,9 \pm 3,5$ минут.

Таблица 3.12. - Изучение седативного действия настоя сбора «Маранкхуч» при принудительном плавании

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Продолжительность плавания	
		мин.	%
Контрольные– дистил. вода 5 мл/кг	8	$42,3 \pm 3,8$	100
Опытные- настой «Маранкхуч» 5 мл/кг	8	$30,4 \pm 3,5$	77,2
Опытные - настой успокоительного сбора 5 мл/кг	8	$25,9 \pm 3,5$	68,6
p		<0,01	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса)

Из результатов эксперимента видно, что животные из опытной группы, получавшие настой «Маранкхуч» в дозе 5 мл/кг массы, находились в боковом положении в течение $7,1 \pm 0,6$ минут (таблица 3.13), в то время, как животные,

получавшие настой успокоительного сбора в аналогичной дозе, оставались в этом положении в течение $14,7 \pm 0,6$ минут.

Таблица 3.13. - Изучение седативного действия настоя сбора «Маранкхуч» на рефлекс переворачивания (righting reflex)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Продолжительность бокового положения, сек.
Контрольные – дистил. вода 5 мл/кг	8	$0,2 \pm 0,5$
Опытные-настой «Маранкхуч» 5 мл/кг	8	$7,1 \pm 0,6$
Опытные- настой успокоительного сбора 5 мл/кг	8	$14,7 \pm 0,6$
p		$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$;

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни)

В контрольной группе белые крысы, перевёрнутые в неудобное положение на спину, немедленно возвращались в нормальное положение, демонстрируя рефлекс переворачивания (righting reflex). В соответствии с литературными данными, под влиянием средств с седативным или снотворным действием животные остаются в неудобной позе на спине или на боку на продолжительное время (Хабриев РУ., 2005). В исследовании седативного действия сбора «Маранкхуч», проведённом с использованием теста принудительного плавания и рефлекса переворачивания, было выявлено, что эффективность этого сбора незначительно уступает результатам, полученным при использовании стандартного успокоительного теста.

Исходя из результатов, полученных в ходе теста принудительного плавания и фиксации бокового положения в рефлексе переворачивания, установлено небольшое седативное действие сбора «Маранкхуч».

3.1.10. Исследования гепатозащитного действия сбора «Маранкхуч»

Метаболический синдром (МС) сегодня становится всё более актуальной проблемой во всем мире, особенно учитывая растущее распространение ожирения не только среди взрослого, но и среди молодого и детского населения [3]. Ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия выступают

как ведущие факторы риска развития гипертонической болезни, сахарного диабета II типа и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

В лечении НАЖБП широко используются гепатопротекторы, однако, несмотря на обилие предложений на фармацевтическом рынке последних лет, все еще ощущается острый дефицит эффективных препаратов, целенаправленно воздействующих на ключевые патогенетические механизмы этого заболевания (Мироджев Г.К., 2021).

В современной гепатологии наряду с синтетическими препаратами все большее предпочтение отдают и средствам растительного происхождения. Это обусловлено их низкой токсичностью и широким спектром терапевтических эффектов. Лекарственные растения, богатые флавоноидами, эфирными маслами, кумаринами, витаминами, каротиноидами и органическими кислотами, а также другими биологически активными веществами, оказывают желчегонное, гиполипидемическое, гипогликемическое, гепатопротекторное и антиоксидантное действие

С учетом перечисленных преимуществ растительных препаратов, разработка новых гепатопротекторов на основе природных компонентов остается актуальной задачей для современной фармакологии и гепатологии. Экспериментальные исследования эффективности испытуемых объектов проводились на белых нелинейных крысах обоего пола, массой от 180 до 220 граммов, в весенне-летний период.

Настой из лекарственного сбора «Маранкхуч» готовился в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XI и XIII изданий РФ, при этом использовалось соотношение 1:10. Этот настой вводился животным внутрижелудочно в дозировке 5 мл на килограмм массы тела. Для сравнительной оценки эффективности применяемых сборов использовался известный растительный гепатопротектор легалон (Legalon® 70, Rottapharm-Madaus, Италия). Легалон вводили также внутрижелудочно в дозе 100 мг на килограмм массы животных, используя 5%-ный раствор крахмала как растворитель.

Исследование гепатопротекторного действия лекарственных сборов проводилось на экспериментальной модели токсического гепатита, вызванного подкожным введением четыреххлористого углерода (CCl₄). Для его воспроизведения у крыс использовался 50% раствор CCl₄ в оливковом масле в дозе 2 мл/кг массы животных в течение одного месяца. Морфологически токсический гепатит CCl₄ характеризуется белковой и жировой дистрофией гепатоцитов, некрозом и гистио-лимфоцитарной инфильтрацией.

Механизм развития гепатита связан с повреждающим воздействием CCl₄ и его активных радикалов, которые образуются при расщеплении цитохромом P-450, что приводит к развитию фиброза и цирроза. Эффективность гепатопротекторного действия лекарственного сбора оценивали по изменениям в активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина. Дополнительно измеряли показатели белкового обмена, включая содержание общего белка и креатинина. Активность ферментов и уровни креатинина, мочевины, а также общего белка в сыворотке крови определялись фотоэлектроколориметрическим методом на приборе ФЭК-56М.

Животные для исследования были организованы в четыре группы по 10 особей в каждой: первая группа — интактные животные, которым вводили дистиллированную воду в дозировке 5 мл/кг массы тела; вторая группа — контрольные, у которых индуцировали токсический гепатит, но лечение не проводилось; третья группа — животные с токсическим гепатитом, которые получали лечение настоем сбора «Маранкхуч», также в дозе 5 мл/кг массы тела; четвертая группа — контрольные с токсическим гепатитом, леченные гепатопротектором растительного происхождения Легалоном, введенным в дозе 100 мг/кг массы тела.

У животных с токсическим гепатитом наблюдалось значительное повышение активности ключевых ферментов переаминирования — АлАТ и АсАТ, а также маркера холестаза — щелочной фосфатазы (ЩФ). Эти изменения подтверждают повреждающее воздействие CCl₄ на печеночные

клетки. Конкретно, активность АЛАТ у животных с токсическим гепатитом увеличилась в три раза и достигла $109 \pm 0,6$ Ед/л (340,6%) по сравнению с $32 \pm 0,6$ Ед/л у интактных крыс, принятого за 100%. Аналогично, активность АСАТ повысилась до $63 \pm 0,5$ Ед/л (на 43%), в то время, как у интактных животных этот показатель составлял $44 \pm 0,6$ Ед/л (100%). Также было зафиксировано повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови до $132 \pm 0,6$ Ед/л (143%) против $92 \pm 0,7$ Ед/л у интактных животных (100%).

В процессе месячного лечения настоем сбора «Маранкхуч» в дозе 5 мл/кг было зафиксировано достоверное снижение активности ферментов переаминирования в сыворотке крови животных с токсическим гепатитом. В частности, активность АЛАТ уменьшилась по сравнению с контрольной, т.е. на 2,4 раза ($P < 0,05$)- до $46 \pm 0,3$ Ед/л. Кроме того, наблюдалось существенное снижение активности АсАТ и щелочной фосфатазы по сравнению с контрольной группой, которые составили $59 \pm 0,6$ Ед/л ($P < 0,05$) и $120 \pm 0,4$ Ед/л ($P < 0,05$) соответственно (таблица 3.14).

Таблица 3.14. - Изучение гепатопротекторного действия сбора «Маранкхуч» на модели токсического гепатита

Серия опытов и дозы на кг массы	Ферментативная активность		
	АЛАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	Щелочная фосфатаза, Ед/л
Интактные – дистил. вода 5 мл/кг 100%	$32 \pm 0,4$ 100%	$44 \pm 0,6$ 100%	$92 \pm 0,7$ 100%
Контрольные – гепатит + дистил. вода 5 мл/кг	$109 \pm 0,6$ 340,6% $p_1 < 0,001$	$63 \pm 0,6$ 143,1% $p_1 < 0,01$	$132 \pm 0,7$ 143,4% $p_1 < 0,01$
Опытные – гепатит + настой «Маранкхуч» 5 мл/кг	$46 \pm 0,3$ 143,7% $p_2 < 0,001$	$59 \pm 0,6$ 134,1% $p_2 < 0,05$	$120 \pm 0,4$ 130,4% $p_2 < 0,05$
Опытные – гепатит + легалон 100мг/кг	$38 \pm 0,3$ 118,7% $p_2 < 0,001$	$48 \pm 0,5$ 109% $p_2 < 0,01$	$100 \pm 0,5$ 108,6% $p_2 < 0,01$
p	$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,01$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p1 - при сравнении с интактной группой; p2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Для сравнения, препарат Легалон, введённый в дозе 100 мг/кг массы животных, также показал эффективное действие на активность цитолитических ферментов печени. Однако его эффективность оказалась несколько ниже по сравнению с настоем сбора «Маранкхуч».

Для оценки наличия гепатопротекторного действия были проанализированы показатели белкового, азотистого и пигментного обмена. Установлено, что у животных контрольной группы с токсическим гепатитом, вызванным введением CCl₄, содержание общего белка снижалось до 51±0,6 г/л (78%) по сравнению с интактными крысами, у которых этот показатель составлял 72±0,6 г/л (100%). В интактной группе уровни мочевины и остаточного азота находились в пределах нормы, составляя 6,5 мкмоль/л и 24,1±0,3 мг/% соответственно (таблица 3.15). Под воздействием гепатотоксичного агента CCl₄ у контрольной группы животных наблюдалось повышение содержания мочевины до 8,8±0,3 ммоль/л и увеличение концентрации остаточного азота до 30,4±0,3 мг/%. В контрольной группе животных с экспериментальным токсическим гепатитом, вызванным CCl₄, наблюдалось снижение содержания креатинина в крови до 35,5±0,3 мкмоль/л по сравнению с 70,8±0,7 мкмоль/л у интактных животных, что свидетельствует о нарушении синтеза белка в печени. Концентрация билирубина у этих животных резко повысилась, достигнув 39,6±0,3 мкмоль/л против 17,5±0,3 мкмоль/л у интактных.

Таблица 3.15. – Результаты оценки гепатопротекторных свойств сбора «Маранкхуч» на модели токсического гепатита

Серия опытов и дозы на кг массы	Показатели белкового, азотистого и пигментного обмена				
	Общий белок г/л	Мочевина (ммоль/л)	Остаточный азот (мг%)	Креатинин (мкмоль/л)	Билирубин (мкмоль/л)
Интактные дистил. вода 5 мл/кг 100%	72±0,6	6,5±0,6	24,1±0,9	70,8±0,7	17,3±0,6
Контрольные: гепатит + дистил. вода 5 мл/кг	51±0,4 70,8% p ₁ <0,001	8,8±0,6 135,3% p ₁ <0,01	30,4±0,6 126,1% p ₁ <0,05	35,5±0,6 50,1% p ₁ <0,001	39,6±0,6 306,1% p ₁ <0,001

Продолжение таблицы 3.15.

Опытные гепатит + настой «Маранкхуч» 5 мл/кг	65±0,5 92% p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	7,7±0,6 118,4% p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	29,9±0,6 124% p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	51,5±0,6 72,7% p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	25,5±0,6 207,9% p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
Опытные: гепатит + легалон 100 мг/кг	69±0,5 95,8% p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	7,2±0,6 110,7% p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	28,7±0,4 119% p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	64,6±0,5 91,2% p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	29,2±0,4 61,1% p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
p	<0,001	<0,05			

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - при сравнении с интактной группой; p₂ - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

В процессе 30-дневного лечения настоем сбора «Маранкхуч» в дозе 5 мл/кг было замечено значительное повышение содержания общего белка до 65±0,6 г/л (P<0,05). Кроме того, настой сбора способствовал снижению уровней мочевины и остаточного азота до 7,7±0,3 ммоль/л и 29,9±0,3 мг/% соответственно (P<0,05). Содержание креатинина в крови у животных, получавших лечение, увеличилось до 51,5±0,6 мкмоль/л (P<0,001). В то же время уровень билирубина в сыворотке крови в результате лечения настоем «Маранкхуч» уменьшился в полтора раза по сравнению с контрольной группой (P<0,05) (табл.3.15).

Полученные результаты экспериментальных исследований демонстрируют, что настой сбора «Маранкхуч» при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом (CCl₄), обладает выраженной гепатопротекторной активностью. Введение сбора приводит к снижению разрушения печеночных клеток и уменьшению гиперферментемии, достоверно понижая активность таких ферментов, как АЛАТ и АСАТ (P<0,01). Кроме того, он улучшает холестатическую функцию печени, снижая активность щелочной фосфатазы, и нормализует белковый и пигментный обмен.

Сравнительно с контрольным препаратом Легалоном, настой сбора «Маранкхуч» демонстрирует сопоставимую эффективность в улучшении

биохимических показателей функционального состояния печени при токсическом СС14 гепатите.

Из данных литературы известно, что механизм гепатопротекторного действия растительных лекарственных средств является многоаспектным и включает в себя холеретическое, холекинетическое, антиоксидантное, гиполипидемическое и гипогликемическое действия. Фармакологический эффект этих групп препаратов реализуется благодаря наличию биологически активных веществ (БАВ), оказывающих разнообразное влияние на функцию печени. Флавоноиды (диосмин, изокверцетин и кверцетин) и полифенолы, такие, как кемпферол и кверцетин, содержащиеся в настое сбора «Маранкхуч», играют ключевую роль в укреплении клеточных мембран, противостоящих разрушению через НАДФН-зависимую стадию перекисного окисления липидов (ПОЛ). Эти вещества способствуют увеличению количества антиоксидантов в гепатоцитах, предотвращают образование свободных радикалов, защищают эндоплазматический ретикулум клеток печени и нормализуют уровень фермента цитохрома Р-450. Также они повышают эффективность удаления ацетальдегида и препятствуют накоплению липидов в гепатоцитах. Благодаря этому, настоем сбора «Маранкхуч» обеспечивается защита печени от токсического воздействия четыреххлористого углерода.

3.1.11. Исследование влияния сбора «Маранкхуч» на антитоксическую и экскреторную функцию печени

Детоксикационная функция печени реализуется через метаболическую трансформацию токсинов с помощью окислительно-восстановительных реакций, гидролиза и конъюгации. Кроме того, наблюдается фагоцитоз микроорганизмов и их токсинов, что способствует активации функций ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС). Следует отметить Купферовские клетки, важный компонент этой системы, не только обладают фагоцитарной активностью, но и очищают кровь от эндотоксинов кишечной микрофлоры.

Влияние настоя сбора «Маранкхуч» на антитоксическую и экскреторную функции печени исследовали на модели токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом (CCl₄). Эффективность настоя на антитоксическую функцию оценивали с использованием этаминоловой пробы, а экскреторную функцию изучали при помощи бромсульфалеиновой (БСФ) пробы.

Бромсульфалеиновая (БСФ) проба, введённая в клиническую практику S.M. Rosenthal и E.C. White в 1925 году, представляет собой один из функциональных методов диагностики состояния печени. Этот метод особенно информативен для диагностики жировой дистрофии печени в отсутствие признаков цирроза. БСФ проба может показывать положительные результаты также при токсических гепатитах, вызванных лекарственными средствами, которые протекают без симптомов желтухи. Применение этой пробы позволяет оценить функциональную способность печени к экскреции билирубина, что является важным показателем её состояния. Методика исследования функции печени заключается в следующем: бромсульфалеин вводится парентерально, после чего его активно поглощают гепатоциты и последующим образом экскретируют с желчью. Далее бромсульфалеин всасывается в кишечнике и возвращается в общий кровоток. Концентрацию бромсульфалеина в крови измеряют через 15 и 30 минут после его введения, что позволяет оценить скорость его обработки и вывода печенью.

В эксперименте животные были разделены на четыре группы по 10 особей в каждой:

1. Интактная группа, которая получала дистиллированную воду в дозе 5 мл/кг массы тела.
2. Контрольная группа с индуцированным токсическим гепатитом CCl₄, без последующего лечения.
3. Группа с токсическим гепатитом CCl₄, которой вводили настой сбора «Маранкхуч» в дозе 5 мл/кг массы тела.

4. Контрольная группа с токсическим гепатитом CCl_4 , леченная гепатопротектором растительного происхождения Легалон в дозе 100 мг/кг массы тела.

Было установлено, что у интактных животных продолжительность этаминалового сна составляет $94,2 \pm 1,3$ минут. У животных с токсическим четыреххлористым гепатитом продолжительность барбамилового сна возросла на 35,1 мин и составила $129,3 \pm 1,8$ минут.

У крыс с экспериментальным гепатитом CCl_4 , получавших лечение настоем сбора «Маранкхуч», было зафиксировано значительное сокращение продолжительности этаминалового сна, который составил $96,1 \pm 1,4$ минуты, свидетельствуя о полном восстановлении этой функции. Аналогичное терапевтическое действие наблюдалось при лечении гепатопротектором Легалон: продолжительность барбамилового сна у животных под воздействием этого препарата сократилась на 33,2 минуты до $96,8 \pm 1,3$ минут против $129,3 \pm 1,8$ минут у нелеченных крыс (таблица 3.16).

Таблица 3.16. - Изучение влияния сбора «Маранкхуч» на антитоксическую функцию печени на модели токсического гепатита (CCl_4)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Этаминаловая проба	
		мин.	%
Интактные – дистил. вод, 5 мл/кг	10	$94,2 \pm 1,3$	100
Контрольные –гепатит CCl_4 + дистил. вода, 5 мл/кг	10	$129,3 \pm 1,8$ $p_1 < 0,01$	68,3
Опытные – гепатит CCl_4 + настой сбора «Маранкхуч», 5мл/кг	10	$96,1 \pm 1,4$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	85,9
Опытные- гепатит CCl_4 + «Легалон», 100 мг/кг	10	$96,8 \pm 1,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	77,5
p		<0,01	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с интактной группой; p_2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Токсический гепатит CCl_4 вызывает нарушения экскреторной функции печени. Однако лечение с помощью изучаемого лекарственного сбора положительно сказывалось на экскреторной функции печени (таблица 3.17).

Через 15 мин содержание бромсульфалеина в крови животных с токсическим гепатитом, не получавших лечение составляет $12,5 \pm 0,3$ мг%, а через 30 мин - $13,3 \pm 0,4$ мг% против $10,2 \pm 0,3$ и $5,6 \pm 0,4$ соответственно у интактных крыс.

В группе животных с токсическим гепатитом CCl_4 , леченных настоем сбора «Маранкхуч», наблюдалось полное восстановление экскреторной функции печени. Значение концентрации бромсульфалеина в крови через 10 минут после его введения составило $10,5 \pm 0,4$ мг%, что снизилось до $7,5 \pm 0,4$ мг% через 45 минут, приближаясь к показателям интактных крыс, у которых этот уровень составлял $5,6 \pm 0,4$ мг%.

При лечении препаратом Легалон, применяемым у крыс с экспериментальным гепатитом CCl_4 , также произошла нормализация показателей экскреторной функции печени. Через 15 минут после введения бромсульфалеина его уровень в крови составил $10,7 \pm 0,3$ мг%, что ниже по сравнению с $12,5 \pm 0,3$ мг% у нелеченных крыс. Через 30 минут концентрация снизилась до $8,9 \pm 0,4$ мг%, однако это значение все еще было выше, чем у интактных крыс, которые имели $5,6 \pm 0,4$ мг% (таблица 3.17).

Таблица 3.17. - Изучение влияния сбора «Маранкхуч» на экскреторную функцию печени на модели токсического гепатита (CCl_4)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Бромсульфалеиновая проба	
		15 мин.	45 мин.
Интактные – дистил. вода, 5 мл/кг	10	$10,2 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,4$
Контрольные – гепатит CCl_4 + дистил. вода, 5 мл/кг	10	$12,5 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$	$13,3 \pm 0,4$ $p_1 < 0,001$
Опытные – гепатит CCl_4 + настой сбора «Маранкхуч», 5мл/кг	10	$10,5 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$7,5 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$
Опытные- гепатит CCl_4 + Легалон, 100 мг/кг	10	$10,7 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$8,9 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
	p	<0,05	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с интактной группой; p_2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Исследования подтвердили, что токсический гепатит CCl₄ вызывает значительное снижение антитоксической и экскреторной функций печени. Однако, как было установлено, настоем сбора «Маранкхуч» эффективно нормализует эти функции печени. Таким образом, он не только оказывает гепатопротекторное действие, но и восстанавливает важные функции органа, что имеет значительное клиническое значение при комплексном лечении метаболического синдрома.

3.2. Результаты фармакологических исследований сбора «Маранкхуч»

3.2.1. Местно-раздражающее и аллергизирующее действие сбора «Маранкхуч»

Для определения местно-раздражающего и аллергизирующего действия сбора «Маранкхуч» были использованы общепринятые методики, включая накожные аппликации и конъюнктивальные пробы. Эти методы позволяют оценить возможные реакции организма на прямой контакт с субстанцией. Кроме того, сенсibiliзирующее действие сбора также оценивалось на основе неспецифических показателей, таких, как количество эозинофилов и базофилов в крови.

Исследование воздействия сбора «Маранкхуч» на раздражение и аллергию проводилось на 30 белых беспородных крысах обоего пола весом 220-250 г и 25 половозрелых кроликах-альбиносах того же пола, весом 2-3 кг. Животные были распределены на три группы. Первая, контрольная, где на области кожи, очищенные от шерсти, и на видимые слизистые оболочки наносили дистиллированную воду. Вторая группа, экспериментальная, получала аппликации 10%-го раствора настоя «Маранкхуч» на кожу и слизистые оболочки носа и глаз. Третья группа тестировалась с нанесением более концентрированного настоя сбора в соотношении 1:1 на аналогичные участки.

Использование различных концентраций настоя «Маранкхуч» при местном нанесении на кожу в течение 30-дневного периода не привело к

появлению видимых изменений или повреждений кожных тканей. В течение эксперимента температура кожи у животных из всех групп держалась в пределах физиологической нормы. Отсутствие признаков таких реакций, как шелушение, покраснение, отечность, наличие ссадин или волдырей, указывает на хорошую переносимость препарата. К тому же, кожа на обработанных участках оставалась эластичной и нежной на ощупь (таблица 3.18).

В эксперименте по оценке местно-раздражающего и аллергизирующего действия настоя сбора «Маранкхуч», раствор вносили в конъюнктивальный мешок глаза экспериментальных животных. Для этого внутренний угол конъюнктивы оттягивали, закапывали препарат и в течение одной минуты прижимали слезноносовый канал, чтобы обеспечить контакт раствора с глазной поверхностью.

Таблица 3.18. - Результаты местно-раздражающего действия настоя сбора «Маранкхуч» в дозе (1:10) и (1:1) у животных

Характеристика кожи и слизистых оболочек	Степень выраженности показателей	
	Крысы	Кролики
Температура	37,1 ⁰ С	36,8 ⁰ С
Цвет кожи	Обычный	Обычный
Тургор	Сохранен	Сохранен
Гиперемия	Не наблюдалась	Не наблюдалась
Отек	Не был	Не был
Ссадины	Не были	Не были
Волдыри	Отсутствуют	Отсутствуют
Эритема	Не наблюдалась	Не наблюдалась
Наличие пузырьков	Не было	Не было
Результаты применения в полость конъюнктивы		
Состояние зрачков	Без изменений	Без изменений
Гиперемия конъюнктивы	Не наблюдалась	Не наблюдалась
Отек век	Отсутствовал	Отсутствовал
Слезотечение	Не отмечалось	Не отмечалось
Гнойное выделение	Не отмечались	Не отмечались
Птоз	Отсутствовал	Отсутствовал
Результаты применения в полость носа		
Насморк	Отсутствовал	Отсутствовал
Чихание	Не было	Не было
Отек	Не отмечался	Не отмечался
Слизистые выделения	Не наблюдались	Не наблюдались
Гнойные выделения	Не отмечались	Не наблюдались

На протяжении всего 30-дневного периода наблюдений не было выявлено никаких признаков раздражения или аллергических реакций, таких как отек, покраснение слизистой век, слезотечение или гнойные выделения. Состояние век, склеры, роговицы и диаметр зрачков у крыс и кроликов из опытной группы оставалось схожим с показателями контрольной группы. Других индикаторов раздражающего действия в ходе исследования также не обнаружено.

Продолжительное применение настоя сбора «Маранкхуч», вводимого в носовые пути экспериментальных животных на протяжении 30 дней, не вызывало местно-раздражающих или аллергических реакций, таких как насморк, чихание, отек, кровотечения, или появление слизистых и гнойных выделений. Эти результаты демонстрируют отсутствие негативного воздействия настоя на слизистую оболочку носа, что подтверждает его безопасность для местного использования.

Для оценки потенциального аллергизирующего действия сбора «Маранкхуч» были исследованы косвенные показатели сенсibilизации организма. Основным методом оценки служило количественное определение эозинофилов и базофилов в крови животных. Эти параметры были изучены после внутрижелудочного введения настоя сбора «Маранкхуч» в течение одного месяца.

Содержание эозинофилов и базофилов в периферической крови оставалось в пределах нормальных значений на протяжении всего экспериментального периода. Эти результаты свидетельствуют о том, что настой сбора «Маранкхуч» не вызывает ни местно-раздражающего, ни аллергизирующего эффекта (таблица 3.19).

Таблица 3.19. - Гематологические показатели крови при остром эксперименте

Форменные элементы крови	Серии животных					
	физиол. раст. 5 мл		сбор «Маранкхуч» 5 мл/кг		сбор «Маранкхуч» 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Эритроциты $10^{12}/л$	4,3±0,8	4,6±0,08	4,4±0,08	4,5±0,08	4,5±0,08	4,6±0,08
Гемоглобин г/л	135±2,3	140±2,3	134±2,3	141±2,3	139±2,3	145±2,3
Лейкоциты $10^9/л$	5,0±0,3	5,1±0,3	4,9±0,3	5,3±0,3	5,1±0,3	5,5±0,3
Лимфоциты	37,2±1,1	38,5±1,1	37,9±1,1	39,4±1,1	36,5±1,1	38,8±1,1
Эозинофилы %	1,2±0,2	1,5±0,2	1,1±0,2	1,3±0,2	1,0±0,2	1,1±0,2
Базофилы %	0,3±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04
Моноциты %	4,1±0,2	4,5±0,2	4,3±0,2	4,7±0,2	4,3±0,2	4,8±0,2
Нейтрофилы палочкоядерные	2,54±0,2	3,11±0,2	2,25±0,2	3,25±0,2	2,39±0,2	3,25±0,2
Сегментоядерные	39,7±1,46	38,5±1,46	40,8±1,46	41,8±1,46	47,1±1,46	48,3±1,46
СОЭ мм/час	3,3±0,4	3,2±0,4	3,5±0,4	3,7±0,4	3,3±0,4	3,5±0,4

Таким образом, данные эксперименты подтверждают безопасность использования этого лекарственного сбора в клинической практике с точки зрения отсутствия аллергической реактивности и раздражающего действия.

3.2.2. Показатели острой токсичности сбора «Маранкхуч»

Оценка острой токсичности является критически важным этапом доклинических исследований лекарственных средств. Острая токсичность определяется как проявление токсического влияния после однократного применения препарата (Рахимов И.Ф. и др., 2019). Исследование было проведено в соответствии с «Методическими указаниями по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» (Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина. 2005. С. 170-204.)

В рамках острого эксперимента были определены переносимые, токсические и летальные дозы сбора «Маранкхуч», а также класс его токсичности. Исследование проводилось на кафедре фармакологии на базе ЦНИЛ ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». Животные содержались в соответствии с действующими Санитарными правилами, получая стандартную диету и имея свободный доступ к воде и пище. Лабораторные животные были рандомизированно распределены на 27 групп по 10 особей каждая, с формированием отдельных групп для самцов и самок. Каждая группа состояла из 5 самцов и 5 самок. Острая токсичность изучалась на белых беспородных мышах и кроликах пород «шиншилла» и «бабочка». Исследование проводилось с использованием двух путей введения препарата: внутривентрикулярно и внутривентриально.

Для подготовки настоя сбора «Маранкхуч» использовалась пропорция 1:10, согласно требованиям фармакопеи. Настой вводили лабораторным животным двумя способами: внутривентрикулярно, с использованием атравматического зонда, и внутривентриально, применяя различные дозировки. В течение двух недель животные находились под постоянным наблюдением. Для оценки их общего состояния, поведения и возможной гибели, наблюдение проводилось ежедневно дважды в день - утром и вечером. Как видно из таблицы 3.20 настой сбора «Маранкхуч» при внутривентрикулярном введении белым мышам не оказывал токсического эффекта в дозах 5, 10 и 15 мл/кг массы.

Таблица 3.20. - Показатели токсичности сбора «Маранкхуч» в острых опытах на белых мышах (внутривентрикулярно)

Группа животных	Доза мл/кг	Количество животных			Летальность, %	LD ₅₀ мл/кг	LD ₁₀₀ мл/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие			
Дист. вода	5	10	0	10	0	Не определяется	
«Маранкхуч»	5; 10; 15	10	0	10	0	Не определяется	

При внутрижелудочном введении препарата мышам, дозировка которого не превышала 30 мл/кг массы тела, процедура осуществлялась фракционно с интервалом в 30 минут. Это учитывало максимально допустимый объем однократного внутрижелудочного введения для мыши, составляющий 0,5 мл. При внутрибрюшинном введении мышам настоя сбора «Маранкхуч» также учитывали максимальный однократный допустимый объем растительного сбора (таблица 3.21).

Таблица 3.21. - Показатели токсичности сбора «Маранкхуч» в острых опытах на белых мышах (внутрибрюшинно)

Группа животных	Доза мл/кг	Число животных			Летальность, %	LD ₅₀ мл/кг	LD ₁₀₀ мг/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие			
Дист. вода	5	10	0	10	0	Не определяется	
«Маранкхуч»	2,5; 5; 10; 20	10	0	10	0	Не определяется	

Необходимо подчеркнуть, сбор «Маранкхуч» в дозах до 20 мл/кг массы у мышей и в дозах до 25 мл/кг массы у кроликов не вызывал смертельные случаи.

Таблица 3.22. - Показатели токсичности сбора «Маранкхуч» в острых опытах на кроликах (внутрижелудочно)

Группа животных	Доза мл/кг	Число животных			Летальность, %	LD ₅₀ мл/кг	LD ₁₀₀ мл/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие			
Дист. вода	5	10	0	10	0	Не определяется	
«Маранкхуч»	5; 10; 15; 20; 25	10	0	10	0	Не определяется	

Животные после введения данного препарата оставались подвижными, активно подходили к пище, температура кожи держалась в пределах нормы, смертельные исходы не отмечались.

Таблица 3.23. - Показатели токсичности сбора «Маранкхуч» в острых опытах на кроликах (внутрижелудочно)

Группа животных	Доза мл/кг	Число животных			Летальность, %	LD ₅₀ мл/кг	LD ₁₀₀ мг/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие			
Дист.вода	5	10	0	10	0	Не определяется	
«Маранкхуч»	5; 10;15; 20;	10	0	10	0	Не определяется	

Таким образом, на основе результатов исследований, выполненных на двух видах лабораторных животных, было установлено, что настой сбора «Маранкхуч» не оказывает токсического воздействия.

3.2.3. Результаты изучения хронической токсичности сбора «Маранкхуч»

Исследование хронической токсичности сбора «Маранкхуч» проводилось на двух видах лабораторных животных: белых беспородных крысах обоего пола и кроликах пород «шиншилла» и «бабочка», также обоего пола. Для каждого пола формировались отдельные группы, в каждой из которых насчитывалось по 16 животных, включая по 8 самцов и 8 самок.

Настой сбора «Маранкхуч» вводили животным внутрижелудочно: крысам - через зонд, кроликам - per os с использованием одноразовых шприцев. Дозировка составляла 5 мл/кг - фармакологически эффективная доза, и 10 мл/кг - доза, превышающая эффективную в два раза. Препарат вводили ежедневно, однократно в течение четырех месяцев.

В течение всего периода исследования животные находились под ежедневным наблюдением. Особое внимание уделялось регистрации возможных летальных исходов, изменений в поведении, общем состоянии и внешнем виде экспериментальных животных.

Животные были разделены на следующие группы для проведения экспериментов: первая группа - контрольные, которым ежедневно внутрижелудочно вводили физиологический раствор в объеме 5 мл/кг массы тела; вторая и третья группы - опытные крысы, которым администрировали настой сбора «Маранкхуч», соответственно, в дозировках 5 мл/кг и 10 мл/кг массы тела ежедневно.

Для оценки токсичности препарата были использованы следующие тесты:

1. Интегральные тесты
2. Биохимические методы исследования
3. Гематологические методы исследования
4. Патоморфологические методы исследования

Интегральные тесты включают в себе мониторинг общего наблюдения за поведением животных, появлением симптомов интоксикации, регистрируется количество выпитой и выделенной жидкости и вес животных.

В течение четырёх месяцев наблюдений за крысами и кроликами в условиях вивария, подопытные животные демонстрировали сохранение физиологической активности: оставались подвижными, активно реагировали на предложенную пищу, температура их кожи была в пределах нормы. Дыхание, состояние шерстного покрова, кожи и слизистых оболочек также соответствовали нормальным показателям. Двигательная активность и рефлексы не подверглись изменениям, признаки интоксикации отсутствовали, а поведение животных экспериментальных групп не отличалось от поведения здоровых животных из контрольных групп.

Один из ключевых критериев изучения хронической токсичности - динамика веса животных. В конце каждой недели в течение четырёх месяцев проводили взвешивание всех экспериментальных животных, однако для удобства представления результатов в таблице отображались данные о ежемесячном приросте веса (таблица 3.24).

Таблица 3.24. - Динамика веса экспериментальных животных в хроническом эксперименте

Серия опытов	Средний вес в граммах и прирост веса в процентах					
	физиол. раст. 5 мл		сбор «Маранкхуч» 5 мл/кг		сбор «Маранкхуч» 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Исходный вес, принятый за 100 %	210,0±1,9	2376,0±21,8	220,0±0,6 4,7%	2360,0±21,8	229,0±35,4 14,2%	2390,0±21,8
1 мес	220,0±1,8	2423,0±21,8	225,0±8,6 8,3%	2376,0±21,8	236,0±6,3 16,6%	2423,0±21,8
2 мес.	235,0±1,8	2493,0±21,8	230,0±12,0 5,0%	2490,0±21,8	241,0±16,4 27,5%	2476,0±21,8
3 мес.	247,0±1,8	2576,0±21,8	239,0±16,4	2511,0±21,8	247,0±16,4	2499,0±21,8
4 мес.	252,0±1,8	2636,0±21,8	251,0±16,4	2641,0±21,8	249,0±16,4	2507,0±21,8
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

Данные экспериментальных исследований хронической токсичности показывают, что у крыс и кроликов, получавших настой сбора «Маранкхуч» в дозах 5 и 10 мл/кг массы тела в течение четырёх месяцев, наблюдалась положительная динамика прироста веса во всех исследуемых сериях. Важно отметить, что показатели веса животных соответствовали показателям интактной группы, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния сбора на динамику веса.

Дополнительно, в рамках оценки влияния сбора на мочевыделительную функцию почек, в условиях хронического эксперимента изучались суточный объем выпитой воды и реакция (рН) мочи у крыс и кроликов за четыре месяца.

Таблица 3.25. - Суточный объем воды, выпитой экспериментальными животными в хроническом эксперименте

Серия опытов	Объем воды за сутки, мл					
	физиол. раст. 5 мл		сбор «Маранкхуч», 5 мл/кг		сбор «Маранкхуч», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Исходный показатель принятое за 100 %	10,8±0,9	236,0±1,8	10,0±0,6	246,0±1,8	11,0±0,4	239,0±1,8
1 мес	11,5±0,8	243,0±1,8	12,0±0,6	239,0±1,8	12,1±0,3	248,0±1,8
2 мес.	12,0±0,8	253,0±1,8	13,0±0,6	259,0±1,8	13,2±0,6	251,0±1,8
3 мес.	11,2±0,8	257,0±1,8	19,0±0,4	251,0±1,8	13,9±0,4	247,0±1,8
4 мес.	12,7±0,8	266,0±1,8	20,0±0,4	263,0±1,8	14,7±0,4	257,0±1,8
p	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

В контрольной группе, где животные получали внутрижелудочно физиологический раствор в дозе 5 мл/кг массы, суточное потребление воды составило от 10,8±0,9 мл до 12,7±0,8 мл у крыс и от 236,0±1,8 мл до 266,0±1,8 мл у кроликов. В опытных группах, где животные получали внутрижелудочно настой сбора «Маранкхуч» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг, была отмечена незначительная жажда по сравнению с контрольной группой (таблица 3.25).

В рамках исследования изменения реакции мочи у нелинейных крыс и кроликов были исследованы в начале эксперимента и через 3 месяца ежедневного внутрижелудочного введения настоя сбора «Маранкхуч» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг. Для определения pH мочи использовалась методика рН-метрии. Результаты показали, что в начале исследования pH мочи у контрольных крыс составил 5,1±0,4, а в конце — 5,2±0,4, указывая на стабильность этого параметра. У опытных животных, получавших настой сбора в дозе 5 мл/кг, pH мочи у крыс составил 5,4±0,4, а у кроликов — 6,8±0,4, что также свидетельствует о слабокислой реакции. В группе, получавшей более высокую дозу 10 мл/кг, pH мочи у крыс составил 5,2±0,4, а у кроликов — 6,7±0,4 (таблица 3.26).

Таблица 3.26. - Результаты изучения реакции (рН) мочи экспериментальных животных в хроническом эксперименте

Серия опытов	Реакция (рН) мочи					
	физиол. раст. 5 мл		сбор «Маранкхуч» 5 мл/кг		сбор «Маранкхуч» 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Исходный показатель	5,1±0,4	6,2±0,4	5,4±0,4	6,8±0,4	5,2±0,4	6,7±0,4
3 мес.	5,2±0,4	6,1±0,4	5,5±0,4	6,8±0,4	5,1±0,4	6,5±0,4
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по Т-критерию Вилкоксона)

Исследование демонстрирует, что длительное введение настоя сбора «Маранкхуч» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг внутрижелудочно нелинейным крысам и кроликам не оказывает отрицательного влияния на мочевыделительную систему. Реакция мочи (рН) в опытных и контрольных группах животных, получавших разные дозы настоя, оставалась стабильной, находясь в диапазоне от слабокислой у крыс до нейтральной у кроликов, и не отличалась между сериями эксперимента.

Отдельно, в ходе изучения выживаемости экспериментальных животных в хроническом эксперименте было зарегистрировано, что среди интактных белых нелинейных крыс выживаемость составила 98,6% - из 15 животных выжило 14. Среди кроликов в течение всего периода эксперимента выживаемость составляла 100%.

В ходе эксперимента была изучена выживаемость животных, получавших внутрижелудочно настой сбора «Маранкхуч». У крыс из контрольной группы, которым вводили препарат в дозировке 5 мл на кг массы тела, наблюдалась 100% выживаемость на протяжении всего эксперимента. В то же время, среди кроликов этой группы показатель выживаемости составил 98,5%: из 15 животных выжили 14 (таблица 3.27).

Таблица 3.27. - Выживаемость экспериментальных животных в хроническом эксперименте

Серия опытов, Сроки исследования	Выживаемость					
	физиол. раст. 5 мл		сбор «Маранкхуч» 5 мл/кг		сбор «Маранкхуч» 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролик и
Исходный показатель, принятый за 100 %	15±0,4	15±0,4	15±0,4	15±0,4	15±0,4	15±0,4
1 мес	15±0,4	15±0,4	15±0,4	14±0,4	15±0,4	15±0,4
2 мес.	15±0,4	15±0,4	15±0,4	15±0,4	15±0,4	14±0,4
3 мес.	15±0,4	15±0,4	15±0,4	15±0,4	15±0,4	15±0,4
4 мес.	14±0,4	15±0,4	15±0,4	15±0,4	15±0,4	14±0,4
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

В группе животных, которые получали настой сбора в удвоенной дозе 10 мл/кг массы, выживаемость крыс также составила 100% до конца эксперимента. Аналогично, у кроликов, получавших те же дозы, показатель выживаемости остался высоким и составил 98,5%, что демонстрирует хорошую переносимость сбора даже при увеличенных дозах.

Биохимические методы исследования. В рамках оценки токсичности настоя сбора «Маранкхуч» при его длительном применении было проведено изучение его влияния на функции печени. Анализ основывался на активности ферментов переаминирования (АЛАТ и АСАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), а также на содержании билирубина, мочевины и холестерина в сыворотке крови экспериментальных животных. Дополнительно анализировалось изменение белковообразовательной функции печени по содержанию общего белка и изучалась интенсивность углеводного обмена путем определения уровня сахара в сыворотке крови (таблица 3.28).

В ходе исследования активности ферментов переаминирования и щелочной фосфатазы у животных, получавших внутрижелудочно настоем сбора «Маранкхуч» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы, не наблюдалось статистически

значимых отличий от контрольной группы. Уровень билирубина в сыворотке крови у крыс и кроликов оставался стабильным на протяжении всего исследования, с колебаниями средних значений от $11,5 \pm 0,6$ мкмоль/л до $14,1 \pm 0,4$ мкмоль/л. Также в пределах нормы находились показатели холестерина и глюкозы в сыворотке крови опытных животных, которые составляли $1,5 \pm 0,6$ ммоль/л и $4,5 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно.

Таблица 3.28. - Биохимические показатели крови при хроническом эксперименте

Биохимические показатели крови	Серии животных					
	физиол. раст. 5 мл		сбор «Маранкхуч» 5 мл/кг		сбор «Маранкхуч» 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Общий белок, г/л	$70 \pm 0,6$	$72 \pm 0,6$	$72 \pm 0,6$	$77 \pm 0,6$	$73 \pm 0,6$	$77 \pm 0,6$
Билирубин, (мкмоль/л)	$12,9 \pm 0,6$	$12,7 \pm 0,6$	$12,8 \pm 0,6$	$14,1 \pm 0,6$	$11,5 \pm 0,6$	$14,9 \pm 0,6$
Общий холестерин, ммоль/л	$1,5 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,4$
Глюкоза, ммоль/л	$4,5 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,4$
АЛАТ, Ед/л	$33 \pm 0,4$	$36 \pm 0,4$	$32 \pm 0,4$	$32 \pm 0,4$	$31 \pm 0,4$	$33 \pm 0,4$
АСАТ, Ед/л	$47 \pm 0,6$	$48 \pm 0,6$	$44 \pm 0,6$	$47 \pm 0,6$	$44 \pm 0,6$	$47 \pm 0,6$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$93 \pm 0,7$	$90 \pm 0,7$	$92 \pm 0,7$	$89 \pm 0,7$	$91 \pm 0,7$	$88 \pm 0,7$
Мочевина (ммоль/л)	$6,3 \pm 0,6$	$6,1 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,6$

В рамках хронического эксперимента было изучено воздействие настоя сбора «Маранкхуч» на белковый и азотистый обмен у белых нелинейных крыс и кроликов, которые в течение 4 месяцев получали настой в дозах 5 и 10 мл/кг массы. Анализировались изменения содержания общего белка и мочевины в сыворотке крови. Результаты показали, что содержание общего белка в среднем незначительно увеличивалось, что свидетельствует о стимулирующем воздействии настоя на синтез белка. У крыс показатель повышался с $70 \pm 0,6$ г/л до $73 \pm 0,6$ г/л, у кроликов - с $72 \pm 0,6$ г/л до $77 \pm 0,6$ г/л. Уровень мочевины во всех сериях исследования не отличалась во все сроки эксперимента и составила в

среднем $6,2 \pm 0,6$ ммоль/л. Уровень мочевины оставался стабильным на протяжении всего эксперимента, составляя в среднем $6,2 \pm 0,6$ ммоль/л во всех исследуемых сериях.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об отсутствии токсического воздействия настоя сбора «Маранкхуч» на липидный, белковый и углеводный обмен при его ежедневном применении в дозах 5 и 10 мл/кг массы в течение четырёх месяцев.

Гематологические методы исследования. Для оценки возможного гематотоксического воздействия настоя сбора «Маранкхуч», использованного длительно в течение четырех месяцев, мы проводили анализ крови у животных. Исследования включали определение содержания эритроцитов, гемоглобина, а также анализ лейкоцитарной формулы и СОЭ.

Результаты показали, что показатели количества эритроцитов, уровня гемоглобина, лейкоцитов и других форменных элементов крови оставались в пределах нормальных значений во всех исследуемых сериях (таблица 3.29).

Таблица 3.29. - Гематологические показатели крови при хроническом эксперименте

Форменные элементы крови	Серии животных					
	физиол. раст. 5 мл		сбор «Маранкхуч» 5 мл/кг		сбор «Маранкхуч» 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Эритроциты 10^{12} /л	$4,3 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,08$	$4,4 \pm 0,08$	$4,5 \pm 0,08$	$4,5 \pm 0,08$	$4,6 \pm 0,08$
Гемоглобин г/л	$135 \pm 2,3$	$140 \pm 2,3$	$134 \pm 2,3$	$141 \pm 2,3$	$139 \pm 2,3$	$145 \pm 2,3$
Лейкоциты 10^9 /л	$5,0 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,3$
Лимфоциты	$37,2 \pm 1,1$	$38,5 \pm 1,1$	$37,9 \pm 1,1$	$39,4 \pm 1,1$	$36,5 \pm 1,1$	$38,8 \pm 1,1$
Эозинофилы %	$1,2 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$
Базофилы %	$0,3 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,04$
Моноциты %	$4,1 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,2$
Нейтрофилы палочкоядерные	$2,54 \pm 0,2$	$3,11 \pm 0,2$	$2,25 \pm 0,2$	$3,25 \pm 0,2$	$2,39 \pm 0,2$	$3,25 \pm 0,2$
Сегментоядерные	$39,7 \pm 1,46$	$38,5 \pm 1,46$	$40,8 \pm 1,46$	$41,8 \pm 1,46$	$47,1 \pm 1,46$	$48,3 \pm 1,46$
СОЭ мм/час	$3,3 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,4$

В рамках исследования было установлено, что ежедневное внутрижелудочное введение настоя сбора «Маранкхуч» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы тела животных не приводило к изменениям в показателях периферической крови крыс и кроликов ($p > 0,05$). Результаты показали, что все исследуемые показатели крови оставались в пределах нормальных значений на протяжении всего четырёхмесячного периода исследования.

Исследование подтвердило отсутствие гематотоксического эффекта при использовании указанных доз настоя сбора «Маранкхуч».

Патологоанатомические методы исследования. Измерение массы внутренних органов и расчёт их массовых коэффициентов относительно массы тела являются ключевыми этапами при оценке потенциальных токсических эффектов изучаемого препарата в доклинических исследованиях. Массовый коэффициент представляет собой интегральный показатель, который помогает выявить возможный орган-мишень, на который может оказывать воздействие исследуемый сбор.

Вес внутренних органов измерялся сразу после их извлечения в ходе некропсии на электронных весах, чтобы избежать потери массы из-за возможного высыхания. Парные органы, такие как почки и лёгкие, взвешивались вместе, что позволяло точно определить их совокупный вес и соответствующий массовый коэффициент относительно общей массы тела животного.

В результате визуального осмотра внутренних органов после продолжительного внутрижелудочного использования настоя сбора «Маранкхуч» не было выявлено никаких патологических изменений в таких органах, как печень, легкие, почки, селезенка и сердце. Видимые слизистые оболочки имели бледно-розовый цвет, признаки кровоизлияний или петехий отсутствовали. Осмотр органов грудной и брюшной полости также не показал каких-либо аномалий или отклонений.

Результаты взвешивания и анализ массовых коэффициентов внутренних органов у нелинейных крыс, которые получали настой сбора «Маранкхуч» в

дозировках 5 мл/кг и 10 мл/кг телесной массы на протяжении четырех месяцев, показывают, что эти показатели не отличаются от аналогичных данных контрольных групп животных ($p>0,05$). Аналогичные результаты наблюдались и у кроликов: массовый коэффициент внутренних органов соответствовал нормативным значениям во всех группах эксперимента (таблица 3.30).

Таблица 3.30. - Массовые коэффициенты внутренних органов при хроническом эксперименте

Форменные элементы крови	Серии животных					
	физиол. раст. 5 мл		сбор «Маранкхуч» 5 мл/кг		сбор «Маранкхуч» 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Печень	31,3±1,5	108,2±3,5	37,1±1,5	111,2±3,5	38,7±1,5	117,2±3,5
Почки	4,38±0,65	8,38±0,65	4,88±0,65	8,68±0,65	4,99±0,65	8,99±0,65
Легкие	5,01±0,2	12,49±0,65	5,67±0,2	13,49±0,65	5,76±0,2	14,23±0,65
Селезенка	4,02±0,1	6,79±0,65	4,12±0,1	7,01±0,65	4,87±0,1	7,09±0,65
Сердце	4,14±0,2	8,62±0,65	4,56±0,2	8,85±0,65	4,93±0,2	8,93±0,65

Таким образом, можно сделать вывод, что настой сбора «Маранкхуч», применяемый в течение длительного времени, не оказывает токсического воздействия на функциональное состояние внутренних органов животных.

3.2.4. Результаты изучения репродуктивной токсичности сбора «Маранкхуч»

Репродуктивная токсичность настоя сбора «Маранкхуч» была изучена согласно стандартизированным методическим указаниям по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и их влияния на репродуктивную функцию (Фармакологический комитет, Москва, 1996). В ходе эксперимента оценивалось воздействие настоя на генеративную функцию лабораторных животных при внутрижелудочном введении в дозе 5 мл/кг. Исследование направлено на выявление возможного отрицательного воздействия сбора на сперматогенез и оогенез, то есть на плодовитость животных, а также на их половое поведение. Целью исследования было

определение, не ухудшает ли сбор «Маранкхуч» способность животных к репродукции и не оказывает ли он негативного влияния на развитие потомства.

Эксперименты по изучению влияния настоя сбора «Маранкхуч» на репродуктивную функцию проводились на половозрелых белых беспородных крысах обоего пола с массой тела 185-200 грамм. Животные были распределены на три группы: интактная, контрольная и опытная. Каждая группа состояла из 15 самцов и 30 самок, причём все группы содержались в идентичных условиях. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду внутривентриально в дозе 5 мл/кг массы. В опытной группе самцам вводили настой сбора «Маранкхуч» внутривентриально в дозе 5 мл/кг массы в течение 48 дней, а самкам — в течение 15 дней перед спариванием. После этого периода самок подсаживали к самцам в соотношении 2:1, и животные оставались вместе в течение двух астральных циклов (10 дней), чтобы обеспечить возможность для спаривания и оплодотворения.

Для оценки влияния настоя сбора «Маранкхуч» на репродуктивную функцию самок крыс использовались следующие критерии: индекс фертильности, общее количество родившихся крысят, среднее число крысят на одну самку. Также учитывались случаи материнской смертности, преждевременные роды и другие соответствующие показатели.

Индекс фертильности рассчитывали по формуле (ИФ):

$$\text{ИФ} = \frac{\text{количество беременных самок}}{\text{Число подсаженных самок}} \times 100$$

Во время эксперимента с внутривентриальным введением настоя сбора «Маранкхуч» в дозировке 5 мл/кг массы тела самцам на протяжении 48 дней и самкам на протяжении 15 дней не было замечено снижения темпов прироста массы тела, изменений в поведении или случаев гибели животных в любой из изучаемых групп, включая как самцов, так и самок. Кроме того, индекс фертильности не показал статистически значимых различий между всеми экспериментальными группами (таблица 3.31).

Таблица 3.31. - Исследование влияния настоя сбора «Маранкхуч» на плодовитость белых крыс

Серии опытов	Общее число спаренных крыс - самок	Число забеременевших самок	Индекс фертильности
Интактные	30	29	96,7%
Контрольные	30	30	100%
Опытные	30	29	96,7%

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении показателей индекса фертильности между группами

У экспериментальных самок крыс, получавших внутривенно настой сбора «Маранкхуч» в дозировке 5 мл/кг массы, беременность наступила в 96,7% случаев (29 из 30). Для оценки эффекта настоя на внутриутробное развитие плодов использовались критерии, такие как перинатальная смертность, средний вес и рост новорожденных, общее количество крупных плодов, наличие подкожных геморрагий, аномалии развития и признаки внутриутробной задержки роста плодов.

Все беременные самки из группы, получавшей настой сбора «Маранкхуч», успешно родили здоровых крысят. В среднем, количество родившихся крысят в экспериментальной группе превысило показатели контрольной группы на 10,3%. Среднее количество крысят на одну крысу-мать составило 6, а в контрольной группе – 5,8. Выживаемость крысят в течение первых 21 дня жизни в опытной группе соответствовала 100%, не отличаясь от контрольного показателя, который также составил 100% (Таблица 3.32).

В процессе исследования было проведено взвешивание крысят на 4-й, 7-й, 14-й и 21-й день после рождения, результаты которого продемонстрировали отсутствие значимых различий в массе тела между крысятами всех экспериментальных групп.

Таблица 3.32. - Влияние сбора «Маранкхуч» на репродуктивную функцию и внутриутробный рост плода

Показатель	Серия опытов и дозы в мл/кг массы		p
	Физиол.-й. р-р 5 мл/кг	«Маранкхуч» 5 мл/кг	
Показатель репродуктивности			
Общее число спаренных крыс самок	30	30	
Число (и %) забеременевших самок	29 (96,7%)	29 (96,7%)	>0,05
Общее число родившихся крысят	174	180	>0,05
Среднее число крысят на 1 крысу- матку	5,8	6	>0,05
Материнская смертность	0	0	
Преждевременные роды	0	0	
Переносенная беременность	0	0	
Наличие патологических выделений из половых путей	0	0	
Показатели физического развития плодов			
Средний вес живых плодов	4,95±0,02	5,03±0,02	>0,05
на на 4-ый день	7,69 ± 0,82	7,24 ± 0,70	>0,05
на 7-ой день	12,21 ± 1,23	12,98 ± 1,13	>0,05
на 14-ый день	28,33 ± 1,11	27,91 ± 2,12	>0,05
на 21-ый день	31,14 ± 2,16	32,12 ± 1,15	>0,05
Средний рост новорожденных крысят	4,5±0,03	5,73±0,02	>0,05
Средняя длина хвоста	1,2±0,03	1,7±0,03	>0,05
Общее число крупных плодов	4 (4,3%)	3 (2,7%)	>0,05
Число крысят с подкожной геморрагией	не отмечались	не отмечались	
Внешние аномалии развития	0	0	
Внутриутробная задержка развития роста плода	0	0	
День отлипания ушной раковины	4,1 ± 0,2	4,0 ± 0,2	>0,05

Продолжение таблицы 3.32

День появления первичного волосяного покрова	5,8 ± 0,3	5,6 ± 0,3	>0,05
День прорезывания резцов	10,4 ± 0,3	11,4 ± 0,3	>0,05
Выживаемость крысят (21 день)	174 (100%)	180 (100,0%)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами

В опытной группе средний вес живых крысят составил 5,03±0,02 грамма, что на 10,1% превышает показатель веса крысят интактной группы, равный 4,95±0,2 грамма. Рост новорожденных крысят также оказался выше в опытной группе, достигая в среднем 5,73±0,02 см против 4,5±0,03 см в контрольной группе. Важно отметить, что другие аспекты физического развития крысят в исследованных группах соответствовали нормальным физиологическим значениям, при этом внешние аномалии или признаки внутриутробной задержки роста и развития не были зафиксированы ни в одной из групп.

В рамках исследования была оценена скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства. Анализ включал оценку следующих параметров: переворачивание на плоскости на 2-й день после рождения, эмоционально-двигательное поведение и реакцию на избегание обрыва на 6-й день, а также переворачивание в свободном падении — показатель тонкой координации движений — на 20-й день. Результаты показали, что временные показатели развития упомянутых рефлексов у потомства крыс, рожденных от самок, получавших настой сбора «Маранкхуч», статистически значимо не отличались (p>0,05) от показателей контрольной группы. (таблица 3.33). Это свидетельствует о том, что внутрижелудочное введение настоя сбора «Маранкхуч» в дозировках 5 мл/кг не оказывает негативного влияния на раннее нейрологическое и физическое развитие потомства.

В течение проведенного исследования не было зарегистрировано случаев материнской смертности, преждевременных родов, переносенных беременностей или других аномалий, указывающих на отрицательное

воздействие настоя сбора «Маранкхуч» на здоровье беременных самок или на их репродуктивную функцию.

Таблица 3.33. - Изучение влияния сбора «Маранкхуч» на скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов

Показатель	Серия опытов и дозы в мл/кг массы		р
	Физиол.-й. раствор 5 мл/кг	«Маранкхуч» 5 мл /кг	
Переворачивание на плоскости	2,9±0,3	2,5±0,2	>0,05
Отрицательный геотаксис	52,3±3,7	54,6±7,1	>0,05
Избегание обрыва, сек	6,1±0,4	7,2±0,5	>0,05
Маятниковый рефлекс, сек	8,2±0,4	7,3±0,3	>0,05
Реакция на акустический стимул, сек	14,4±1,1	15,1±1,2	>0,05
Зрачковый рефлекс	+	+	
Мышечная сила	104,8±13,1	106,8±15,6	>0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Исследование репродуктивной токсичности настоя сбора «Маранкхуч», проведенное на белых беспородных крысах обоего пола, показало отсутствие влияния препарата на плодовитость и репродуктивную функцию как у самцов, так и у самок. В ходе экспериментов не было выявлено статистически значимых различий в показателях физического развития потомства, включая динамику нарастания массы тела, выживаемость, а также скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов между опытными и контрольными группами.

Таким образом, результаты экспериментов свидетельствуют об отсутствии каких-либо отрицательных эффектов настоя сбора «Маранкхуч» на генеративную функцию исследуемых животных. Это подтверждает безопасность применения данного сбора в отношении его потенциального воздействия на репродуктивную систему.

3.2.5. Исследование настоя сбора «Маранкхуч» на возможность проявления эмбриотоксического и тератогенного эффекта

Эмбрион в период своего созревания, особенно в критический период закладки органов, проявляет высокую чувствительность к лекарственным средствам. Эта чувствительность может привести к развитию врождённых дефектов, самопроизвольным выкидышам и даже летальным исходам. Эмбриотоксическое и тератогенное действия лекарственных препаратов зависят от множества факторов, включая химическую структуру препарата, его способность проникать через тканевые барьеры, в частности через плацентарный барьер, а также от того, какой орган является мишенью для фармакологического эффекта, от дозировки и продолжительности воздействия препарата. В связи с этим, одним из ключевых критериев при проведении доклинических исследований является оценка эмбриотоксичности и тератогенности изучаемых лекарственных препаратов.

Исследование эмбриотоксического действия и тератогенности настоя сбора «Маранкхуч» проводилось в соответствии с методическими указаниями по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и их воздействия на репродуктивную функцию (Фармакологический комитет, Москва, 1996).

Эксперименты проводились на 60 самках белых нелинейных крыс. С первых дней беременности им ежедневно внутривентрикулярно вводили настой сбора «Маранкхуч» в дозировках 5 мл/кг и 10 мл/кг массы тела. Эксперимент длился 19 дней и охватывал ключевые этапы развития плода, включая периоды имплантации, плацентации, органогенеза, а также внутриутробного роста и развития. В качестве контрольной группы выступали самки, содержащиеся в идентичных условиях, которым ежедневно внутривентрикулярно вводили физиологический раствор в аналогичных объёмах.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о безопасности исследуемого сбора. Согласно данным, настой не оказывал эмбриотоксического,

тератогенного или другого негативного воздействия на внутриутробное развитие плодов (таблица 3.34).

При визуальном осмотре новорожденных крысят от опытных самок не было выявлено никаких аномалий развития органов опорно-двигательного аппарата, глаз, носа, ушей и других наружных органов. Также не обнаружены признаки опухолевых образований на видимых слизистых оболочках, кожных покровах и в других областях. Параметры развития крысят полностью соответствовали тем, что наблюдались у потомства из контрольной интактной группы животных. Эти данные подтверждают отсутствие негативного влияния настоя на развитие плодов и молодняка.

Таблица 3.34. - Изучение эмбриотоксичности и тератогенности сбора «Маранкхуч»

Аномалии развития	физиол. раствор 5 мл/кг	«Маранкхуч» 5 мл/кг	«Маранкхуч» 10 мл/кг
Недоразвитие плода	Отсутствует	Не выявлено	Отсутствует
Кожных покровов	Не отмечается	Отсутствует	Отсутствует
Слизистых оболочек	Не выявлено	Не отмечался	Не отмечался
Лапок	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Ушных раковин	Не наблюдается	Отсутствует	Не выявлено
Глаз	Отсутствует	Не выявлено	Отсутствует
Носа	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Исходя из результатов экспериментов, можно заключить о благоприятном воздействии настоя сбора «Маранкхуч» на рост и развитие плода. Экспериментальные данные подтверждают, что данный сбор не оказывает негативного воздействия на плодовитость и репродуктивную функцию беременных крыс-самок. Кроме того, при внутрижелудочном введении в дозировках 5 мл/кг и 10 мл/кг массы тела настой не вызывает эмбриотоксических или тератогенных эффектов.

Таким образом, на основании полученных результатов экспериментальных исследований, изученный нами фитосбор «Маранкхуч» может быть в перспективе рекомендовать в виде БАД-ов для фитотерапии метаболического синдрома и его отдельных компонентов.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СБОРА «ЧОРДОРУ»

4.1. Результаты биохимических исследований сбора «Чордору»

4.1.1. Гиполипидемическое действие сбора «Чордору» у крыс с экспериментальным ожирением

В рамках наших исследований было проведено изучение гиполипидемического эффекта сбора «Чордору» на модели экспериментального ожирения. Ожирение у лабораторных животных воспроизводилось с использованием гиперхолестериновой диеты, которая способствует повышению уровня липидов в крови, имитируя таким образом метаболические нарушения, характерные для человека.

Для изучения гиполипидемической активности сбора были определены такие параметры, как уровни общего холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, хиломикрон и липопротеидов различной плотности (ЛПНП, ЛПВП). В рамках исследования проводились эксперименты на белых крысах в течение 30 дней. Все животные были распределены на 4 отдельные группы, по 10 особей в каждой. Первая группа состояла из интактных крыс; вторая группа включала животных с экспериментальным ожирением (ЭО), которым вводили дистиллированную воду в объеме 5 мл/кг массы тела, соответствующем дозе настоя; третья группа — опытные животные с ЭО, получавшие настой сбора «Чордору» в той же дозировке; четвертая группа животных с ЭО получала настой сбора «Арфазетин» по аналогичной схеме дозировки, как и третья группа с настоем «Чордору».

Результаты проведенных экспериментов на модели экспериментального ожирения у крыс показали значимые изменения в липидном профиле. Ожирение сопровождалось повышением уровней атерогенных липопротеидов, включая общий холестерин, ЛПНП, триглицериды, а также хиломикроны. Вместе с тем, наблюдалось снижение концентрации антиатерогенных липопротеидов (ЛПВП) и фосфолипидов, что указывает на развитие

дислипидемии. Это состояние характеризуется нарушением соотношения α - и β - липопротеидов.

Анализ липидного профиля у животных контрольной группы с экспериментальным ожирением выявил значимые отклонения от нормы (таблица 4.1). Уровень общего холестерина в этой группе составил $2,4 \pm 0,6$ ммоль/л, что было значительно выше, чем у интактных крыс ($1,5 \pm 0,4$ ммоль/л) ($P < 0,01$). Это свидетельствует о выраженной гиперхолестеринемии, которая часто наблюдается при ожирении.

Таблица 4.1. - Результаты изучения гиполлипидемического действия сбора «Чордору» на модели экспериментального ожирения

Серия опытов и дозы на кг массы	Общий холестерин, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л
Интактные - дистил. вода, 5 мл/кг 100%	$1,5 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,6$	$52,3 \pm 0,7$
Контрольные – ЭО + дистил. вода, 5 мл/кг	$2,4 \pm 0,6$ $p_1 < 0,01$	$4,8 \pm 0,6$ $p_1 < 0,01$	$22,1 \pm 0,7$ $p_1 < 0,001$
Опытные – ЭО + настой «Чордору», 5 мл/кг	$1,9 \pm 0,2$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	$3,9 \pm 0,5$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$40,2 \pm 0,4$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Опытные- ЭО+ настой «Арфазетин», 5 мл/кг	$2,1 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$4,0 \pm 0,5$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$41,3 \pm 0,4$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
p	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с интактной группой; p_2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Особенно заметны изменения в концентрациях липопротеидов различной плотности. Концентрация ЛПНП у крыс с ожирением увеличилась до $4,8 \pm 0,6$ ммоль/л против $3,5 \pm 0,5$ ммоль/л у здоровых животных, что подчеркивает рост атерогенного потенциала. В то же время уровень ЛПВП, которые считаются защитными от атеросклероза, существенно снизился до $22,1 \pm 0,7$ ммоль/л против $52,3 \pm 0,7$ ммоль/л у интактных крыс ($P < 0,01$).

Исследование показало, что ожирение у крыс приводит к значительному росту атерогенных липопротеидов и снижению протективных. Так, уровень общего холестерина в контрольной группе достиг $2,4 \pm 0,06$ ммоль/л, что на 60% выше, чем у интактных крыс ($1,5 \pm 0,6$ ммоль/л). Уровень триглицеридов увеличился вдвое - до $3,2 \pm 0,2$ ммоль/л против $1,6 \pm 0,5$ ммоль/л у здоровых животных.

Концентрация ЛПНП повысилась до $4,8 \pm 0,6$ ммоль/л по сравнению с $3,5 \pm 0,5$ ммоль/л у интактных, в то время как концентрация ЛПВП упала более чем в два раза - с $52,3 \pm 0,7$ ммоль/л до $22,1 \pm 0,7$ ммоль/л. Фосфолипиды также снизились вдвое, достигая $0,48 \pm 0,4$ ммоль/л против $0,99 \pm 0,3$ ммоль/л у здоровых животных. Хиломикроны возросли с $29,4 \pm 0,4$ мг% до $48,2 \pm 0,43$ мг% у крыс с экспериментальным ожирением (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Результаты изучения гиполипидемического действия сбора «Чордору» на модели экспериментального ожирения

Серия опытов и дозы на кг массы	Триглицериды, ммоль/л	Хиломикроны, мг%	Фосфолипиды, ммоль/л
Интактные - дистил. вода, 5 мл/кг	$1,6 \pm 0,5$	$29,4 \pm 0,4$	$0,99 \pm 0,3$
Контрольные - ЭО+ дистил. вода 5 мл/кг	$3,2 \pm 0,2$ $p_1 < 0,001$	$48,2 \pm 0,4$ $p_1 < 0,01$	$0,48 \pm 0,4$ $p_1 < 0,001$
Опытные-ЭО+ настой «Чордору» 5 мл/кг	$2,6 \pm 0,2$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	$37,0 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,78 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Опытные-ЭО+ настой «Арфазетин» 5 мл/кг	$2,7 \pm 0,3$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	$38,1 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,69 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
p	$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p1 - при сравнении с интактной группой; p2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

У животных с экспериментальным ожирением, которые получали настой сбора «Чордору» в дозировке 5 мл/кг массы тела, было зарегистрировано

снижение уровня холестерина до $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($P < 0,01$). Параллельно с этим наблюдалось понижение концентрации триглицеридов до $2,6 \pm 0,2$ ммоль/л. Кроме того, содержание фосфолипидов в плазме крови значимо увеличилось, достигая $0,78 \pm 0,3$ ммоль/л (таблица 4.2).

Под влиянием настоя сбора «Чордору» наблюдалось достоверное снижение уровня хиломикронов, которое составило $37,0 \pm 0,4$ мг%. Концентрация бета-липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) снижалась до $3,9 \pm 0,5$ ммоль/л, в то время как содержание антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови опытных животных значимо увеличилось до $40,2 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Таким образом, результаты экспериментов, проведенных с крысами, страдающими экспериментальным ожирением и получавшими настой сбора «Чордору» в течение 30 дней, свидетельствуют о значительном снижении содержания холестерина, ЛПНП и хиломикронов. К концу терапии это приводило к полной нормализации показателей обмена липидов и липопротеинов, нарушенных в условиях экспериментальной модели ожирения. Одновременно, процесс лечения способствовал устранению дислипидемии, т.е. увеличению уровней фосфолипидов и ЛПВП.

И так, настой сбора «Чордору» оказывает гиполипидемическое действие при экспериментальном ожирении у крыс с гиперхолестериновой диетой, однако, при сравнении с аналогичным действием со сбором «Маранкхуч» немного уступает ему, но превосходит эффективность настоя «Арфазетин».

4.1.2. Гипогликемическое действие сбора «Чордору» при экстрапанкреатической гипергликемии (на тесте толерантности к глюкозе)

Сахароснижающее действие растительного сбора «Чордору» было изучено нами на первом этапе с использованием теста толерантности к глюкозе. В рамках этого исследования все подопытные животные, которые голодали в течение 20 часов получали внутривенно 40% раствор глюкозы

в дозе 2 гр/кг массы тела крыс. В то же время, настой изучаемого сбора вводился внутривенно в концентрации 1:10.

Исследование проводилось с участием 38 белых крыс разных полов с весом от 180 до 200 граммов. Животные были разделены на четыре группы. В первой группе находились интактные. Во второй группе — контрольные крысы, которым ежедневно вводили дистиллированную воду в объеме 5 мл на килограмм веса. Третья группа состояла из опытных животных, которым давали настой сбора «Чордору» в том же количестве. В четвертой группе крысы получали настой сбора «Арфазетин», также в количестве 5 мл на килограмм веса.

Настои сборов «Чордору» и «Арфазетин» вводились животным опытных групп в течение пяти дней. На шестой день эксперимента, после 16-часового голодания, был проведен глюкозотолерантный тест.

Таблица 4.3. - Гипогликемическое действие настоя сбора «Чордору» при экстрапанкреатической гипергликемии

Серия опытов и дозы на кг/массы	Исходный показатель	Концентрация сахара в крови в ммоль/л после в/б введения р-ра глюкозы			Р
		15 мин	45 мин	90 мин	
Интактные - дистиллированная вода 5 мл/кг (n=8)	4,6±0,1	4,7±0,2	4,6±0,1	4,6±0,1	>0,05
Контрольные - глюкоза 2 гр/кг дистил. вода 5 мл/кг (n=10)	4,7±0,1	8,0±0,2 170,2%	6,7±0,1 142,6%	6,2±0,1 131,9%	<0,01
Опытные- глюкоза 2 гр/кг сбор «Чордору» в/ж, 5мл/кг (n=10)	4,6±0,1	7,2±0,3 156,5%	5,4±0,3 117,9%	5,2±0,3 113,0%	<0,05
Опытные- глюкоза 2 гр/кг сбор «Арфазетин» в/ж, 5мл/кг (n=10)	4,6±0,1	7,7±0,3 167,3%	5,9±0,3 128,2%	5,7±0,3 123,9%	<0,05

Примечание: р – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

Через 15 минут после введения глюкозы у контрольных крыс было зарегистрировано значительное повышение её уровня в крови, которое составило 170,2% от исходного значения, достигая $8,0 \pm 0,2$ ммоль/л по сравнению с начальным уровнем у интактных крыс, принятым за 100% ($4,7 \pm 0,2$ ммоль/л). Через 45 минут после начала эксперимента содержание глюкозы в сыворотке крови наблюдалось на уровне 142,6% ($6,7 \pm 0,1$ ммоль/л). У опытных крыс, которым вводили настой сбора «Чордору» в дозе 5 мл/кг массы, уровень гликемии уже через 15 минут достоверно снизился, достигая 156,5% ($7,2 \pm 0,3$ ммоль/л) ($P < 0,05$). Через 45 минут отмечалось дальнейшее снижение уровня сахара в крови до 117,9% ($5,4 \pm 0,3$ ммоль/л). Наиболее выраженное гипогликемическое действие настоя сбора «Чордору» проявлялось через 90 минут, когда уровень глюкозы снижался до 113,0% ($5,2 \pm 0,3$ ммоль/л).

В процессе изучения гипогликемического эффекта известного антидиабетического сбора «Арфазетин» было установлено, что его настой, введённый внутривенно в дозе 5 мл/кг массы, вызывает снижение уровня сахара в крови. Эффект сопоставим с результатами, полученными для настоя сбора «Чордору», введенного крысам по аналогичной схеме. У опытных крыс, которым вводили настой «Арфазетин», концентрация глюкозы через 15 минут составила 169,5% ($7,8 \pm 0,3$ ммоль/л). Через 45 минут уровень сахара снизился до 128,2% ($5,9 \pm 0,3$ ммоль/л), а через 90 минут достиг 123,9% ($5,7 \pm 0,3$ ммоль/л), что оказалось несколько ниже результатов, полученных при использовании настоя сбора «Чордору».

4.1.3. Гипогликемическое действие сбора «Чордору» при адреналиновой (стрессорной) гипергликемии

Гипогликемическое действие настоя сбора «Чордору» было оценено на фоне адреналиновой гипергликемии, воспроизведенной путем однократного внутривенного введения 0,1%-ного раствора Адреналина гидрохлорида (*Adrenalini hydrochloridum*, Московский эндокринный завод, Россия) в дозе 1 мг/кг массы тела экспериментальных животных. Исследование проводилось на

белых беспородных крысах обоего пола с массой тела 200-220 г, которые находились в состоянии голода 12-15 часов перед инъекцией адреналина.

В ходе эксперимента животным вводили настои двух сборов: «Чордору» и антидиабетический «Арфазетин», который использовался для сравнения гипогликемических эффектов обоих препаратов. Настои сборов «Чордору» и «Арфазетин» применялись внутривентрикулярно за 30 минут до введения адреналина гидрохлорида. Крысам из интактной и контрольной групп также внутривентрикулярно вводили дистиллированную воду в объеме 5 мл на кг массы тела. Уровень глюкозы в сыворотке крови измеряли ортотолуидиновым методом до начала эксперимента и спустя 15 и 45 минут после инъекции 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида. Образцы крови объемом 0,5-0,7 мл для анализа брали путем рассечения нижней десны крыс в асептических условиях.

Таблица 4.4. - Результаты гипогликемического действия настоя сбора «Чордору» при адреналиновой гипергликемии

Серия опытов и дозы на кг массы	Исходный показатель	Концентрация сахара в крови в ммоль/л		p
		15 мин	45 мин.	
Интактные – дистил. вода 5 мл/кг	4,3±0,3	4,3±0,2	4,2±0,3	>0,05
Контрольные – адреналина гидрохлорид 1мг/кг + дистил. вода 5 мл/кг	4,4±0,2	10,2±0,3	9,8±0,3	<0,01
Опытные - адреналина гидрохлорид 1мг/кг + настоем «Чордору» 5 мл/кг	4,3±0,3	6,5±0,1	6,3±0,1	<0,05
Опытные адреналина гидрохлорид 1мг/кг + настоем «Арфазетин» 5 мл/кг	4,3±0,3	6,7±0,1	6,5±0,1	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

Результаты экспериментов показали, что у контрольных крыс через 15 минут после введения раствора адреналина гидрохлорида происходит заметное увеличение уровня глюкозы в сыворотке крови, достигающее $10,2 \pm 0,3$ ммоль/л, в то время как у интактных (нелеченных) животных этот показатель составлял $4,2 \pm 0,2$ ммоль/л. Через 45 минут уровень гликемии у контрольных крыс незначительно понижается до $9,8 \pm 0,1$ ммоль/л, в то время как у интактных животных он остается стабильным и равен $4,2 \pm 0,1$ ммоль/л.

У животных из группы, получавшей настой сбора «Чордору» перед введением адреналина гидрохлорида, уровень глюкозы в крови через 15 минут после инъекции составлял $6,5 \pm 0,1$ ммоль/л, что на 36,3% ниже, чем у контрольной группы. Через 45 минут после введения адреналина наблюдалось дальнейшее снижение уровня глюкозы до $6,3 \pm 0,1$ ммоль/л у крыс этой же группы.

Настой антидиабетического сбора «Арфазетин» также оказывал уменьшающее воздействие на гипергликемический эффект адреналина гидрохлорида. Через 15 минут после введения адреналина содержание сахара в крови у этих же крыс составило $6,7 \pm 0,1$ ммоль/л, а через 45 минут — $6,5 \pm 0,1$ ммоль/л. Таким образом, наблюдалось снижение гипергликемии на 76% и 71,6% соответственно по сравнению с показателями контрольной группы животных.

Таким образом, полученные результаты экспериментальных данных подтверждают наличие гипогликемического действия изучаемого сбора «Чордору», при этом, показатели уступают настою сбора «Маранкхуч».

4.1.4. Гипогликемическое действие сбора «Чордору» на модели гиперлипидемии

При экспериментальном ожирении наряду с гиперлипидемией и дислипидемией, обнаруживается и гипергликемия. Ввиду этого, мы изучили влияние сбора «Чордору» на уровень гликемии при данной модели. Для оценки сахароснижающего действия изучаемого сбора определяли концентрацию

глюкозы и гликолизированного гемоглобина до начала лечения, а также спустя 15 и 30 суток от начала лечения экспериментальных животных.

Таблица 4.5. - Гипогликемическое действия сбора «Чордору» на модели экспериментального ожирения

Серия опытов и дозы на кг массы	Исходный показатель	Концентрация сахара в крови, ммоль/л		Гликолизированный гемоглобин (HbA1c)	p
		15суток	30 суток	30 суток	
Интактные – дистил.вода 5 мл/кг	4,3±0,03	4,3±0,5	4,3±0,2	4,3±0,2	>0,05
Контрольные – ЭО+ дистил. вода 5 мл/кг	4,4±0,02	7,2±0,3	7,3±0,3	7,0±0,3	<0,05
Опытные - ЭО + настой «Чордору» 5 мл/кг	4,3±0,03	5,7±0,3	5,4±0,1	5,3±0,1	<0,05
Опытные - ЭО + настой «Арфазетин» 5 мл/кг	4,3±0,03	6,2±0,1	6,2±0,1	6,1±0,1	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

Исследование длилось 30 дней, в рамках которого животные были разделены на четыре группы для оценки эффекта настоев на динамику течения ожирения:

1. Интактная группа: эти животные получали дистиллированную воду в количестве 5 мл на кг массы тела.
2. Контрольная группа с индуцированным ожирением: эти животные также получали д
3. Дистиллированную воду в аналогичной дозировке.
4. Опытная группа с индуцированным ожирением, которая получала настой сбора «Чордору» в дозировке 5 мл/кг.
5. Другая опытная группа с ожирением, которой вводили настой сбора «Арфазетин», используя ту же дозировку, что и для сбора «Чордору».

Это распределение позволило сравнить влияние двух различных настоев на метаболическое состояние животных с моделью ожирения.

У нелинейных белых крыс из контрольной группы концентрация глюкозы в сыворотке крови на 15-е сутки составила $7,2 \pm 0,3$ ммоль/л, а на 30-е сутки — $7,3 \pm 0,3$ ммоль/л, что на 63,6% и 65,9% превышало показатели соответствующих групп интактных животных. Также наблюдалось увеличение уровня гликолизированного гемоглобина у крыс контрольной группы с экспериментальным ожирением, достигающее $7,0 \pm 0,3$ ммоль/л, в сравнении с $4,3 \pm 0,3$ ммоль/л у животных интактной группы. В процессе лечения настоем сбора «Чордору» происходит статистически значимое ($p < 0.05$) снижение уровня гликемии: на 15-е сутки до $5,7 \pm 0,3$ ммоль/л, а к концу курса лечения ещё большее снижение до $5,3 \pm 0,1$ ммоль/л, параллельно снизился уровень гликолизированного гемоглобина до $5,1 \pm 0,1$ ммоль/л. В группе животных, получавших настой сбора «Арфазетин», наблюдается аналогичное снижение содержания глюкозы, на 15-е сутки до $6,2 \pm 0,1$ ммоль/л и на 30-е сутки до $6,1 \pm 0,1$ ммоль/л, и гликолизированного гемоглобина до $6,1 \pm 0,1$ ммоль/л, однако по эффективности он немного уступает настою сбора «Чордору».

И так, настоем сбора «Чордору» оказывает сахароснижающее действие при нарушении углеводного обмена на фоне экспериментального ожирения, но показатели уступают настою сбора «Маранкхуч».

4.1.5. Гипогликемическое действие сбора «Чордору» на модели аллоксанового диабета

Аллоксановый диабет используется для экспериментального моделирования хронической формы гипергликемии, характеризующейся абсолютной недостаточностью инсулина. Введение аллоксангидрата в организм животных приводит к некрозу клеток поджелудочной железы, в результате чего развивается клиническая картина сахарного диабета I типа (Нуралиев Ю.Н., Ишанкулова Б.А., 2015).

В рамках эксперимента животные были распределены на четыре группы для оценки влияния настоя на аллоксановый диабет:

1. Интактная группа: животные, получавшие дистиллированную воду в объеме 5 мл на кг массы тела.

2. Контрольная группа: нелеченные крысы с индуцированным аллоксановым диабетом, которым также вводили дистиллированную воду в той же дозировке.

3. Опытная группа №1: крысы с аллоксановым диабетом, которым вводили настой сбора «Чордору» в дозе 5 мл/кг.

4. Опытная группа №2: животные с аллоксановым диабетом, получавшие настой сбора «Арфазетин», также в дозировке 5 мл/кг.

Концентрация сахара в крови определялась до введения реактива аллоксангидрата и через 7, 15 и 30 суток от начала лечения настоем сбора «Чордору». Количество гликолизированного гемоглобина при аллоксановом диабете определяли в конце лечения (30 сутки). Одним из достоверных клинических проявлений аллоксанового диабета является гипергликемия. У крыс интактной группы уровень глюкозы в крови оставался в пределах нормы, колеблясь между $4,3 \pm 0,3$ ммоль/л и $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л. Наши экспериментальные данные показывают, что у контрольных крыс с аллоксановым диабетом гипергликемия достигает максимального значения через 7 суток после индукции реактива, составляя $12,9 \pm 0,3$ ммоль/л. Затем наблюдается незначительное снижение уровня гликемии: на 15-е сутки она составляет $12,2 \pm 0,3$ ммоль/л, а через 30 суток - $12,1 \pm 0,3$ ммоль/л (таблица 4.6).

Таблица 4.6. - Гипогликемическое действие настоя сбора «Чордору» при аллоксановом диабете (АД)

Серия опытов и дозы на кг массы	Исходный показатель	Концентрация сахара в крови в ммоль/л			Гликолизированный гемоглобин (HbA1c)	P
		7 суток	15 суток	30 суток	30 суток	
Интактные – дистил. вода 5 мл/кг	$4,3 \pm 0,03$	$4,3 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,3$	$>0,05$

Продолжение таблицы 4.6.

Контрольные – АД + дистил. вода 5 мл/кг	4,4±0,02	12,9±0,3	12,2±0,3	12,1±0,3	12,2±0,3	<0,05
Опытные – АД + настой «Чордору» 5 мл/кг	4,3±0,03	6,3±0,1	6,0±0,1	5,7±0,1	5,8±0,1	<0,05
Опытные- АД + настой «Афазетин» 5 мл/кг	4,3±0,03	6,4±0,1	6,3±0,1	6,1±0,1	6,3±0,1	<0,05

Примечание: р – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

В процессе лечения настоем сбора «Чордору» в опытной группе было зафиксировано достоверное снижение уровня гликемии ($p < 0,05$). Через 7 суток после начала приема настоя содержание глюкозы в сыворотке крови у животных, получавших, настой уменьшилось до $6,3 \pm 0,1$ ммоль/л. К 15-му и 30-му суткам уровень гликемии продолжал снижаться, достигая $6,0 \pm 0,1$ ммоль/л и $5,7 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно. У опытных крыс, которые получали настой сбора «Арфазетин», содержание глюкозы в крови также понижалось: через 7 суток оно составило $6,4 \pm 0,1$ ммоль/л, через 15 суток — $6,3 \pm 0,1$ ммоль/л, и к концу лечения через 30 суток — $6,1 \pm 0,1$ ммоль/л.

В рамках оценки гипогликемического действия сбора «Чордору», мы также изучили его влияние на содержание гликолизированного гемоглобина. У контрольных животных с аллоксановым диабетом концентрация гликолизированного гемоглобина достигла $12,2 \pm 0,3$ ммоль/л, что почти в 2,5 раза выше, чем у здоровых крыс интактной группы, где этот показатель составил $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л.

У животных, леченных настоем сбора «Чордору» в дозе 5 мл/кг массы, концентрация гликолизированного гемоглобина значимо снижалась ($p < 0,05$) и к 30-му дню лечения она составила $5,8 \pm 0,3$ ммоль/л. В группе животных, леченных настоем сбора «Арфазетин», уровень гликолизированного

гемоглобина также снизился, достигнув $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л, что немного уступает гипогликемическому действию сбора «Чордору».

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что настой сбора «Чордору» проявляет выраженное гипогликемическое действие в модели экспериментального аллоксанового диабета. Сравнительный анализ результатов показывает, что сбор «Чордору» демонстрирует несколько большую эффективность в снижении уровня сахара в крови по сравнению с известным антидиабетическим сбором «Арфазетин».

4.1.6. Влияние сбора «Чордору» на свертывающую систему крови

В развитие сосудистых осложнений при сахарном диабете немаловажное значение имеет состояние гемостаза. В связи с этим, мы провели исследование, направленное на оценку влияния настоя сбора «Чордору» на коагуляционные параметры в условиях экспериментального аллоксанового диабета. В качестве критериев эффективности были выбраны следующие показатели: время кровотечения по Дюку, количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК, ЕД), содержание фибриногена, тромбиновое время и время рекальцификации плазмы (таблица 4.7).

Таблица 4.7. - Изучение действия сбора «Чордору» на активность свертывающей системы на модели экспериментального диабета (АД)

Серия опытов и дозы на кг массы	Время кровотечения по Дюку,с	Тромбоциты $10^3/\text{мм}^3$	Протромбиновый индекс, %	РФМК ЕД	Фибриноген г/л	Тромбиновое время,с	Время рекальцификации плазмы (ВРП),с
Интактные – дистил.вода 5 мл/кг	$3,2 \pm 0,3$	$240,2 \pm 2,6$	$90 \pm 1,2$	$0,39 \pm 0,2$	$21,8 \pm 1,3$	$16,0 \pm 1,2$	$4,2 \pm 0,3$
Контрольные –АД + дистил. вода 5 мл/кг	$2,1 \pm 0,2$ $p_1 < 0,01$	$251,2 \pm 2,6$ $p_1 < 0,05$	$160,1 \pm 2,1$ $p_1 < 0,001$	$0,69 \pm 0,2$ $p_1 < 0,01$	$29,2 \pm 1,3$ $p_1 < 0,05$	$23,9 \pm 1,1$ $p_1 < 0,05$	$12,2 \pm 0,3$ $p_1 < 0,001$
Опытные- АД + настой «Чордору» 5 мл/кг	$3,4 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$243,3 \pm 2,6$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$126,1 \pm 2,1$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	$0,44 \pm 0,2$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$23,1 \pm 0,1$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$19,4 \pm 1,2$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$6,3 \pm 0,1$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$

Опытные- АД+ настоек «Афазетин» 5 мл/кг	3,0±0,3 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	246,3±2,6 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	136,1±2,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	0,48±0,2 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	26,3±0,1 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	19,9±1,2 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	6,8±0,1 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01
--	---	---	--	--	--	--	---

Продолжение таблицы 4.7.

p	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05	<0,001
---	-------	-------	--------	-------	-------	-------	--------

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - при сравнении с интактной группой; p₂ - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Экспериментальная модель аллоксанового диабета характеризуется гиперкоагуляцией, проявляющейся укорочением времени кровотечения по Дюку до 2,1±0,2 секунды по сравнению с 3,2±0,3 секунды у здоровых (интактных) животных. Также наблюдался незначительный тромбоцитоз - 251,2±2,6 x 10³/мм³, который совпадает с показателем интактных крыс. У контрольных животных с аллоксановым диабетом происходит повышение протромбинового индекса до 160,1±2,1%, в то время как у здоровых крыс этот показатель составляет 90±1,2%. Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) увеличилось до 0,69±0,2 ЕД, что почти в 1,5 раза превышает уровень у интактных животных (0,39±0,2 ЕД). Одновременно уровень фибриногена возрос до 29,2±1,3 г/л по сравнению с 21,8±1,3 г/л у интактных крыс, а также отмечено удлинение протромбинового времени и времени рекальцификации плазмы до 23,9±1,3 секунды и 12,2±1,3 секунды соответственно, против 16,0±1,3 секунды и 4,2±1,3 секунды у здоровых животных (табл.4.7).

Как демонстрируют результаты экспериментов, при аллоксановом диабете развивается гиперкоагуляция. Патогенез этого явления связан с гиперлипидемией и повышением уровня гликемии в сыворотке крови. В ходе лечения настоем сбора «Чордору» в дозе 5 мл/кг массы у экспериментальных крыс было достоверно (p<0,05) удлинено время кровотечения по Дюку до 3,4±0,2 секунды, нормализовано количество тромбоцитов до 240,2±2,6 x 10³/мм³, а также снижен протромбиновый индекс с 160,1±2,1% до 126,1±1,2%. Концентрация РФМК снизилась на 170%, составив 0,44±0,2 ЕД. Протромбиновое время и время рекальцификации плазмы также укоротились

до $19,4 \pm 1,2$ секунды и $6,3 \pm 1,3$ секунды соответственно, приближаясь к показателям животных интактной группы.

У крыс, получавших в течение 30 суток настой сбора «Арфазетин» в дозе 5 мл/кг массы удлинялось время кровотечения (по Дюку) до $3,0 \pm 0,2$ сек., нормализовалось количество тромбоцитов, которое составило $246,3 \pm 2,6 \times 10^3/\text{мм}^3$, протромбиновый индекс с $160,1 \pm 2,1\%$ снижался до $136,1 \pm 1,2\%$. Под влиянием сбора «Арфазетин» также наблюдалось понижение содержания растворимых фибрин мономерных комплексов (РФМК) до $0,48 \pm 0,2$ ЕД и укорочение протромбинового времени и времени рекальцификации плазмы до $19,9 \pm 1,2$ с и $6,8 \pm 1,3$ сек соответственно.

Таким образом, настой сбора «Чордору», применяемый в дозе 5 мл/кг массы у крыс с аллоксановым диабетом оказывает корректирующее воздействие на активность системы свертывания крови, эффективно устраняя гиперкоагуляцию, наблюдаемую при экспериментальном сахарном диабете. Гипокоагулирующее действие данного сбора является ценным фармакологическим эффектом, который дополняет его другие терапевтические свойства и может способствовать профилактике поздних осложнений сахарного диабета, таких, как макро- и микроангиопатии. Сравнительный препарат - сбор «Арфазетин» также проявляет гипокоагулирующие свойства, однако по эффективности уступает сбору «Чордору».

4.1.7. Изучение антиоксидантного действия сбора «Чордору»

Антиоксидантное действие сбора «Чордору» было изучено на модели экспериментального ожирения у крыс, которым вводили гиперхолестериновую диету. В ходе исследований было установлено, что активация процессов перекисного окисления липидов в клетках и тканях внутренних органов способствует усилению образования эндогенных альдегидов, в том числе малонового диальдегида (МДА). Для оценки антиоксидантного эффекта лекарственного сбора определяли содержание малонового диальдегида и активность фермента антиоксидантной защиты - супероксиддисмутазы (СОД).

Опыты были проведены на нелинейных белых крысах весом 280-310 гр. Для изучения эффективности антиоксидантного действия настоя сбора «Чордору» животным с экспериментальным ожирением его вводили в дозе 5 мл/кг массы внутривенно, один раз в сутки в течение одного месяца. Также были сформированы другие группы животных: крысы с экспериментальным ожирением, получавшие по этой схеме и дозе сравнительный препарат -настой сбора «Арфазетин»; третья группа состояла из крыс также с экспериментальным ожирением, но нелеченные; и в четвертую группу входили интактные животные, получавшие дистиллированную воду из расчета 5 мл/кг массы.

Проведенными экспериментами установлено, что при экспериментальном ожирении с гиперхолестериновой диетой у контрольных животных содержание МДА, повышалось до $5,28 \pm 0,37$ мкмоль/л, против $3,48 \pm 0,7$ мкмоль/л у интактных животных. Активность антиокислительного фермента супероксиддисмутазы (СОД) понижалась, которая была равна $3,77 \pm 0,7$ мкмоль/л, против $6,54 \pm 0,4$ мкмоль/л у интактных животных (таблица 4.8).

Таблица 4.8. - Изучение антиоксидантного действия сбора «Чордору» при экспериментальном ожирении

Серия опытов и дозы в мл/кг массы	Показатели ПОЛ в сыворотке крови	
	МДА, мкмоль/л	СОД, мкмоль/л
Интактные – дистил. вода, 5 мл/кг массы	$3,48 \pm 0,7$	$6,54 \pm 0,4$
Контрольные - ЭО +дистилл. вода, 5 мл/кг массы	$5,28 \pm 0,37$ $p_1 < 0,01$	$3,77 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001$
Опытные ЭО + настой «Чордору» 5 мл/кг массы	$3,85 \pm 0,8$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$5,90 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$
Опытные - ЭО + настой «Арфазетин», 5 мл/кг массы	$3,70 \pm 0,30$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$5,77 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
p	<0,01	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p1 - при сравнении с интактной группой; p2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

В процессе лечения в течение 30 суток настоем сбора «Чордору» в дозе 5мл/кг массы, происходит понижение содержания МДА, что составило $3,85 \pm 0,8$ мкмоль/л, вместе с тем активность СОД повышается, которая составила $5,90 \pm 0,3$ мкмоль/л. В группе опытных животных, получавших внутрижелудочно настоем сбора «Арфазетин» в аналогичной дозе, также оказывал антиоксидантное действие, снижая содержание МДА до $3,70 \pm 0,30$ мкмоль/л и повышая активность СОД до $5,77 \pm 0,4$ мкмоль/л.

Таким образом, установлено, что при экспериментальном ожирении у крыс отмечается одновременное повышение содержания МДА и снижение активности фермента СОД, которые играют важную роль в развитии различных сосудистых осложнений при метаболическом синдроме. Лечение в течение 30 суток настоем сбора «Чордору» приводит к нормализации показателей антиоксидантной системы у животных с экспериментальным ожирением.

Биологически активные вещества, содержащиеся в составе сбора «Чордору» оказывают широкий спектр фармакологического эффекта. Благодаря содержанию таких флаваноидов, как рутин, кверцетин, гиперозид «Чордору» обладает эффективным антиоксидантным действием. Согласно литературным данным, антиоксидантное действие указанных флаваноидов выше, чем витамины и каротиноиды (Куркин В.А., Правдивцева О.Е., 2007; Chaloupka R. et al, 2009).

4.1.8. Изучение капилляростабилизирующего действия сбора «Чордору»

Изучение капилляростабилизирующего действия лекарственных сборов проводилось на модели аллоксанового диабета у половозрелых нелинейных крыс обоего пола с массой тела 250-300 граммов. Эксперимент включал четыре группы животных:

1. Интактная группа: животные получали внутрижелудочно физиологический раствор в объеме 5 мл/кг массы тела.

2. Контрольная группа с аллоксановым диабетом: эти животные также получали внутрижелудочно физиологический раствор в той же дозировке.

3. Первая опытная группа: крысы получали внутривентрально настой сбора «Чордору» в дозе 5 мл/кг массы.

4. Вторая опытная группа: животные получали настой сбора «Арфазетин» по аналогичной схеме.

За 24 часа до начала эксперимента у крыс аккуратно удаляли шерсть на вентральной стороне тела, при этом стараясь не повредить кожные покровы. На следующий день, за один час до нанесения 0,05 мл ксиллола на эпилированную кожу, крысам внутривентрально вводили 1% раствор красителя синего Эванса в дозировке 50 мг/кг массы. Затем фиксировали время появления синего окрашивания (Гайдай Е.А. и др., 2018).

Согласно результатам экспериментов, проведенных на крысах с аллоксановым диабетом, время окрашивания у животных, получавших настой сбора «Чордору», в среднем увеличивалось до $4,59 \pm 0,4$ минуты, что составляет 87,4%, против $3,59 \pm 0,3$ минуты (68,3%) в контрольной группе (таблица 4.9). У опытных животных, которые получали настой сбора «Арфазетин», время окрашивания удлинялось на 77,5% по сравнению с средним показателем у интактной группы животных.

Таблица 4.9. - Результаты изучения мембраностабилизирующего действия сбора «Чордору» при экспериментальном диабете (АД)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Время появления окрашивания	
		мин.	%
Интактные – дистил. вода, 5 мл/кг	8	$5,25 \pm 0,3$	100
Контрольные – АД + дистил. вода, 5 мл/кг	10	$3,59 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$	68,3
Опытные- АД + настой «Чордору», 5 мл/кг	10	$4,59 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	87,4
Опытные- АД+ настой «Арфазетин», 5 мл/кг	10	$4,07 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	77,5
p		$< 0,05$	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H -критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с интактной группой; p_2 - при сравнении с контрольной группой (по U -критерию Манна-Уитни)

Таким образом, предварительное введение изучаемых фитопрепаратов достоверно понижало повышенную под действием ксилыла проницаемость кожных капилляров, что свидетельствует о наличии капилляростабилизирующего действия у сборов «Чордору» и «Арфазетин». По фармакологической эффективности преобладала активность сбора «Арфазетин».

Благодаря содержанию флавоноидов (рутин, кверцетин, гиперозид) и аскорбиновой кислоты в составе сбора «Чордору», в настоё обнаруживаются не только антиоксидантные, но и выраженные противовоспалительные свойства. Эффект мембраностабилизации, который также проявляется как противовоспалительное действие, приобретает особую значимость в контексте нарушений липидного обмена. Повышение активности перекисного окисления липидов часто сопровождается усилением выработки медиаторов воспаления, таких как, цитокины, что может способствовать развитию поздних осложнений метаболического синдрома. На основании полученных результатов можно рекомендовать использование настоя сбора «Чордору» в комплексном лечении и профилактике таких поздних осложнений метаболического синдрома, как инфаркт миокарда, инсульт, нефропатия, нейропатии и другие сосудистые осложнения.

4.1.9. Исследование седативного действия сбора «Чордору»

Исследование седативного действия настоя сбора «Чордору» было проведено с использованием теста принудительного плавания (ТПП) и теста на боковое положение. Эксперимент осуществлялся в весенне-летний период на беспородных крысах обоего пола, весом 200-220 граммов.

Животные были разделены на три группы:

1. Контрольная группа, в которой животным вводили дистиллированную воду в объёме 5 мл на кг веса.

2. Опытная группа, получавшая настой сбора «Чордору» в дозировке 5 мл на кг веса.

3. Опытная группа, получавшая настой успокоительного сбора в той же дозировке

Настои сбора «Чордору» и сравнительного успокоительного сбора вводили животным внутрижелудочно с использованием атравматичного зонда за 60 минут до начала эксперимента.

В контрольной группе крыс средняя продолжительность плавания составила $42,3 \pm 3,8$ минуты, что принято за 100% относительной продолжительности активности (таблица 4.10). В группе, получавшей настой сбора «Чордору», продолжительность плавания значительно снизилась до $23,6 \pm 3,0$ минут (64,2% от контроля), что указывает на седативный эффект сбора. Аналогично, животные, которым вводили настой успокоительного сбора в дозе 5 мл/кг массы тела, показали уменьшение времени активности до $25,9 \pm 3,5$ минут (68,6% от контроля)

Таблица 4.10. - Изучение седативного действия настоя сбора «Чордору» при тесте принудительного плавания

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Продолжительность плавания	
		мин.	%
Контрольные – дистил. вода, 5 мл/кг	8	$42,3 \pm 3,8$	100
Опытные - настой «Чордору», 5 мл/кг	8	$23,6 \pm 3,0$ $p_1 < 0,05$	64,2
Опытные - настой успокоительного сбора, 5 мл/кг	8	$25,9 \pm 3,5$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	68,6
p		$< 0,05$	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p1 - при сравнении с контрольной группой; p2 - при сравнении с опытной группой с Чордрой (по U-критерию Манна-Уитни)

Белые крысы при помещении в неудобное положение на спину обычно быстро возвращаются в нормальное положение, что демонстрирует рефлекс переворачивания. Однако, как показывают литературные данные, под воздействием седативных и снотворных препаратов животные могут оставаться в неудобном положении на спине или боку длительное время, что характеризуется как сохранение бокового положения.

В контрольной группе крыс рефлекс переворачивания был выражен: продолжительность нахождения в боковом положении составила всего $0,2 \pm 0,6$ секунды, что указывает на быстрое возвращение животных в обычное положение. Однако экспериментальные животные из опытной группы, получавшие настой «Чордору» и успокоительный настой в дозировке 5 мл/кг массы, оставались в боковом положении значительно дольше - $15,1 \pm 0,6$ минут и $14,7 \pm 0,6$ минут соответственно, демонстрируя наличие положительного рефлекса переворачивания (таблица 4.11).

Таблица 4.11. - Изучение седативного действия настоя сбора «Чордору» на рефлексе переворачивания (righting reflex)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Продолжительность бокового положения, сек
Контрольные – дистил. вода, 5 мл/кг	8	$0,2 \pm 0,5$
Опытные - настой «Чордору», 5 мл/кг	8	$15,1 \pm 0,6$ $p_1 < 0,001$
Опытные - настой успокоительного сбора, 5 мл/кг	8	$14,7 \pm 0,6$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
p		$< 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p1 - при сравнении с контрольной группой; p2 - при сравнении с опытной группой с Чордрой (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, сохранение бокового положения и наличие положительного рефлекса переворачивания указывают на выраженное успокоительное действие настоя сбора «Чордору». Важно отметить, что в ходе исследования седативного эффекта, эффективность сбора «Чордору» сравнима с результатами, полученными при использовании традиционного «Успокоительного сбора».

Эти данные позволяют рекомендовать применение сбора «Чордору» в составе комплексной терапии артериальной гипертензии, как одной из проявлений метаболического синдрома, неврозов и неврозоподобных состояний. Сбор может быть эффективен также для лечения нарушений сна и других соматических заболеваний, причиной которых является психоэмоциональное перенапряжение.

4.1.10. Исследование гепатозащитного действия сбора «Чордору»

Настой из сбора «Чордору» готовился в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XI и XIII изданий РФ, в пропорции 1:10. Настой вводили внутривенно в дозировке 5 мл/кг массы животного. Для сравнительной оценки эффективности изучаемых сборов использовали в качестве контрольного препарата известный растительный гепатопротектор легалон (Legalon® 70, Rottapharm-Madaus, Италия) в дозе 100 мг/кг массы животных, который также вводили внутривенно, используя 5%-ный раствор крахмала как растворитель.

Изучение гепатопротекторного действия лекарственных сборов проводили на модели токсического гепатита, вызванного CCl₄, у крыс. Экспериментальный гепатит воспроизводился путем подкожного введения 50%-ного раствора четыреххлористого углерода в оливковом масле в дозе 2 мл/кг массы животных на протяжении одного месяца. Морфологически токсический гепатит, вызванный CCl₄, проявляется белковой и жировой дистрофией гепатоцитов, наличием некроза и гистио-лимфоцитарной инфильтрацией тканей печени. Патогенез заболевания связан с

разрушительным воздействием CCl_4 и его активных радикалов, которые образуются при метаболизме цитохромом P-450. Это приводит к последующему развитию фиброза и, в конечном итоге, цирроза печени. Гепатопротекторный эффект изучаемого сбора оценивали по активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровню билирубина. Дополнительно для оценки эффективности гепатозащиты определяли показатели белкового обмена, включая содержание общего белка и креатинина.

Исследование включало четыре группы по десять животных в каждой:

1. Интактная группа: животные получали дистиллированную воду в объеме 5 мл на кг массы тела.
2. Контрольная группа с токсическим гепатитом: эти животные не получали лечения.
3. Опытная группа с токсическим гепатитом: крысам вводили настой сбора «Чордору» в дозе 5 мл на кг массы тела.
4. Контрольная группа с токсическим гепатитом, которая получала гепатопротектор растительного происхождения — Легалон, в дозировке 100 мг на кг массы тела.

Целью данного эксперимента было оценить эффективность настоя сбора «Чордору» в сравнении с Легалоном в лечении токсического гепатита у лабораторных животных.

Результаты наших исследований показывают, что токсический гепатит, индуцированный четыреххлористым углеродом (CCl_4), приводит к нарушению белкового, липидного и углеводного обмена (таблица 4.12). У животных с токсическим гепатитом содержание общего белка снижается до $51 \pm 0,6$ г/л по сравнению с интактными крысами, у которых этот показатель составляет $72 \pm 0,6$ г/л. У животных интактной группы уровни мочевины и остаточного азота в период исследования находились в пределах нормы, составляя $6,5$ мкмоль/л и $24,1 \pm 0,3$ мг/%, соответственно. Однако под воздействием гепатотоксического агента CCl_4 у крыс контрольной группы наблюдалось повышение содержания

мочевины до $8,8 \pm 0,3$ ммоль/л и концентрации остаточного азота до $30,4 \pm 0,3$ мг/%.

Таблица 4.12. - Изучение гепатопротекторного действия сбора «Чордору» на модели токсического гепатита

Серия опытов и дозы на кг массы	Показатели белкового, азотистого и пигментного обмена				
	Общий белок г/л	Мочевина (ммоль/л)	Остаточный азот (мг%)	Креатинин (мкмоль/л)	Билирубин (мкмоль/л)
Интактные дистил. вода, 5 мл/кг 100%	72±0,6	6,5±0,6	24,1±0,9	70,8±0,7	17,3±0,6
Контрольные: гепатит + дистил.вода, 5 мл/кг	51±0,4 $p_1 < 0,05$	8,8±0,6 $p_1 < 0,05$	30,4±0,6 $p_1 < 0,05$	35,5±0,6 $p_1 < 0,01$	39,6±0,6 $p_1 < 0,001$
Опытные гепатит + настой «Чордору» 5 мл/кг	70±0,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	5,6±0,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	23,8±0,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	67,9±0,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	16,5±0,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Опытные: гепатит + легалон, 100мг/кг	69±0,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	7,2±0,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	28,7±0,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	64,6±0,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	29,2±0,4 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с интактной группой; p_2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

При экспериментальном токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом (CCl₄), наблюдалось снижение содержания креатинина в крови, что указывает на нарушение синтеза белка в печени. В контрольной группе уровень креатинина составил $35,5 \pm 0,3$ мкмоль/л, в то время как у интактных животных этот показатель был значительно выше — $70,8 \pm 0,7$ мкмоль/л. Кроме того, у животных контрольной группы было зафиксировано повышение уровня билирубина до $39,6 \pm 0,3$ мкмоль/л по сравнению с $17,5 \pm 0,3$ мкмоль/л у интактных животных.

В процессе 30-дневного лечения настоем сбора «Чордору» в дозировке 5 мл/кг было отмечено значительное повышение уровня общего белка до $70 \pm 0,6$ г/л. Настой также способствовал снижению концентрации мочевины и остаточного азота до $5,6 \pm 0,6$ ммоль/л и $23,8 \pm 0,6$ мг/% соответственно. Содержание креатинина у опытных животных, получавших лечение, значительно ($p < 0,01$) увеличилось, достигнув $67,9 \pm 0,6$ мкмоль/л. Отмечалось также уменьшение уровня общего билирубина в сыворотке крови в два раза по сравнению с контрольной группой в процессе лечения настоем сбора «Чордору».

Ярким признаком экспериментального токсического гепатита, вызванного CCl_4 , является значительное повышение активности ферментов, участвующих в процессе переаминирования — АЛАТ и АсАТ, а также маркера холестаза — щелочной фосфатазы. Это подтверждает негативное воздействие CCl_4 на гепатоциты. В контрольной группе активность АЛАТ увеличилась в три раза и составила $109 \pm 0,6$ Ед/л по сравнению с $32 \pm 0,6$ Ед/л у интактных крыс. Аналогично повысилась и активность АсАТ, достигнув $63 \pm 0,5$ Ед/л против $44 \pm 0,6$ Ед/л у интактных животных. Также отмечено повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови до $132 \pm 0,6$ Ед/л, в то время как у интактных животных этот показатель составлял $92 \pm 0,7$ Ед/л (таблица 4.13).

При внутрижелудочном введении настоя сбора «Чордору» у крыс наблюдалось значимое снижение активности ферментов переаминирования: АЛАТ снизилась до $35 \pm 0,4$ Ед/л, а АсАТ — до $46 \pm 0,6$ Ед/л. Кроме того, уровень щелочной фосфатазы также снизился до $98 \pm 0,4$ Ед/л.

Сравнительный препарат Легалон, введенный в дозировке 100 мг/кг массы животных, также эффективно воздействовал на активность цитолитических ферментов печени: концентрация АЛАТ уменьшилась до $38 \pm 0,4$ Ед/л, АсАТ — до $48 \pm 0,6$ Ед/л, а щелочной фосфатазы — до $98 \pm 0,4$ Ед/л. По своей эффективности изучаемый сбор «Чордору» не уступал известному гепатопротектору Легалон.

Полученные результаты экспериментальных исследований демонстрируют, что при токсическом гепатите, индуцированном четыреххлористым углеродом (CCl₄), настоем сбора «Чордору» достоверно снижает активность аланинаминотрансферазы (АлАТ, $p < 0.001$) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ, $p < 0.05$), а также щелочной фосфатазы ($p < 0,05$).

Таблица 4.13. - Изучение гепатопротекторного действия сбора «Чордору» на модели токсического гепатита

Серия опытов и дозы на кг массы	Ферментативная активность		
	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	Щелочная фосфатаза, Ед/л
Интактные: дистил. вода, 5 мл/кг 100%	32±0,4	44± 0,6	92 ± 0,7
Контрольные: гепатит + дистил. вода, 5 мл/кг	109 ± 0,6 $p_1 < 0,001$	63 ± 0,6 $p_1 < 0,05$	132 ± 0,7 $p_1 < 0,05$
Опытные: гепатит + настой «Чордору», 5 мл/кг	35± 0,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	46± 0,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	98± 0,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Опытные: гепатит + легалон, 100 мг/кг	38 ± 0,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	48± 0,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	100± 0,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
p	<0,001	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - при сравнении с интактной группой; p₂ - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Эти изменения сопровождаются нормализацией показателей белкового и липидного обмена, что свидетельствует о выраженном гепатозащитном эффекте сбора, сопоставимом с эффективностью препарата сравнения Легалон. Гепатопротекторное действие настоя «Чордору» объясняется наличием в его составе биоактивных веществ, оказывающих разнообразное влияние на функции печени. Среди них — флавоноиды, такие как диосмин, изокверцетин и кверцетин, а также полифенолы и фенольные соединения, включая кемпферол и кверцетин.

4.1.11. Исследование влияния сбора «Чордору» на антитоксическую функцию печени

Исследования влияния настоя сбора «Чордору» на антитоксическую и экскреторную функцию печени проводились на модели токсического гепатита, индуцированного четыреххлористым углеродом (CCl₄). Для оценки антитоксической функции использовалась методика этаминаловым сном, а экскреторную функцию исследовали с помощью бромсульфалеиновой (БСФ) пробы, которая является функциональным методом изучения печени. Последний основан на парентеральном введении бромсульфалеина, который поглощается гепатоцитами, выводится с желчью и затем всасывается в кишечнике обратно в кровь. Концентрацию бромсульфалеина в крови мониторили через 15 и 30 минут после введения.

Экспериментальные исследования проводили на белых крысах весом 220-240гр. Животные в эксперименте были разделены на четыре группы по десять особей каждая: 1) интактная группа, которой вводили дистиллированную воду в объеме 5 мл на кг массы тела; 2) контрольная группа с индуцированным токсическим гепатитом CCl₄, которая не получала лечения; 3) опытная группа животных с токсическим гепатитом CCl₄, получавшая настой сбора «Чордору» в объеме 5 мл на кг массы тела; 4) опытная группа животных с токсическим гепатитом CCl₄, леченная растительным гепатопротектором Легалон в дозе 100 мг на кг массы тела.

Продолжительность этаминалового сна у интактных животных составила $94,2 \pm 1,3$ минуты. У крыс с токсическим гепатитом, вызванным четыреххлористым углеродом (CCl₄), сон продолжался значительно дольше — $129,3 \pm 1,8$ минуты, что на 35,1 минуты больше по сравнению с интактной группой. У животных с экспериментальным гепатитом CCl₄, леченных настоем сбора «Чордору», было отмечено восстановление продолжительности этаминалового сна до $95,5 \pm 1,4$ минуты. При использовании гепатопротектора Легалон продолжительность барбитуратного сна уменьшилась на 33,2 минуты,

достигнув $96,8 \pm 1,3$ минуты, что существенно меньше по сравнению с $123,9 \pm 1,8$ минутами у нелеченных крыс (таблица 4.14).

При токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом (CCl_4), нарушается экскреторная функция печени.

Таблица 4.14. - Изучение влияния сбора «Чордору» на антитоксическую функцию печени на модели токсического гепатита (CCl_4)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Этаминаловая проба	
		мин.	%
Интактные – дистил.вода, 5 мл/кг	10	$94,2 \pm 1,3$	100
Контрольные –гепатит CCl_4 + дистил. вода, 5 мл/кг	10	$123,9 \pm 1,8$ $p_1 < 0,01$	68,3
Опытные - гепатит CCl_4 + настой «Чордору», 5 мл/кг	10	$95,5 \pm 1,4$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	77,5
Опытные - гепатит CCl_4 + настой «Легалон», 100 мг/кг	10	$96,8 \pm 1,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	77,5
	p	$< 0,05$	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с интактной группой; p_2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Изучаемый лекарственный сбор положительно влияет на эту функцию. Через 15 мин содержание бромсульфалеина в крови животных с токсическим гепатитом, не получавших лечение, составляет $12,5 \pm 0,3$ мг%, а через 30 мин - $13,3 \pm 0,4$ мг% против $10,2 \pm 0,3$ и $5,6 \pm 0,4$ соответственно у интактных крыс (таблица 4.15).

В группе животных с токсическим гепатитом CCl_4 , леченных настоем сбора «Чордору», наблюдалось полное восстановление экскреторной функции печени. Если через 10 минут после введения содержание бромсульфалеина составляло $9,5 \pm 0,4$ мг%, то через 45 минут это значение снизилось до $6,5 \pm 0,4$ мг%, что соответствует нормальным показателям. Под действием Легалона у крыс с экспериментальным гепатитом CCl_4 также происходила нормализация

эксреторной функции печени: через 15 минут концентрация бромсульфалеина в крови снизилась до $10,7 \pm 0,3$ мг% по сравнению с $12,5 \pm 0,3$ мг% у нелеченных животных, а через 30 минут достигла $8,9 \pm 0,4$ мг%, против $5,6 \pm 0,4$ мг% у интактных крыс.

Таблица 4.15. - Изучение влияния сбора «Чордору» на эксреторную функцию печени на модели токсического гепатита (CCl₄)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Бромсульфалеиновая проба (мг/%)		p1
		15 мин	45 мин	
Интактные – дистил.вода, 5 мл/кг	10	$10,2 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,4$	<0,001
Контрольные –гепатит CCl ₄ + дистил. вода 5 мл/кг	10	$12,5 \pm 0,3$	$13,3 \pm 0,4$	>0,05
Опытные- гепатит CCl ₄ + настой «Чордору» 5 мл/кг	10	$9,5 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,4$	<0,05
Опытные- гепатит CCl ₄ + настой «Легалон» 100 мг/кг	10	$10,7 \pm 0,3$	$8,9 \pm 0,4$	<0,05
p2		<0,05	<0,01	

Примечание: p1 – статистическая значимость изменения показателей в динамике (по Т-критерию Вилкоксона); p2 - статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса)

Таким образом, проведенные эксперименты демонстрируют, что при токсическом гепатите CCl₄ у крыс происходит значительное снижение антиоксической и эксреторной функций печени. Исследование подтвердило, что сбор «Чордору» обладает не только гепатопротекторным, но и нормализующим антиоксические и эксреторные функции печени действием, что имеет важное значение для комплексного лечения метаболического синдрома.

4.2. Результаты фармакологических исследований сбора «Чордору»

4.2.1. Местно-раздражающее и аллергизирующее действие сбора «Чордору»

Выявление местно-раздражающего и аллергизирующего действия сбора «Чордору» выполнено с использованием стандартных фармакологических

методов. Исследования проводились путем накожного нанесения настоя сбора, а также его аппликации на слизистые оболочки глаз и носа. Для определения сенсibiliзирующего эффекта сбора анализировали количество эозинофилов и базофилов в периферической крови.

Исследование местно-раздражающего и аллeргизирующего эффектов настоя сбора «Чордору» было выполнено на двух типах лабораторных животных: белых нелинейных крысах обоего пола с массой 220-250 граммов и половозрелых кроликах-альбиносах обоего пола с массой 2-3 кг. Животные были поделены на три группы для тестирования:

Контрольная группа, на которую наносили дистиллированную воду на заранее очищенные от шерсти участки кожи и открытые слизистые оболочки.

Две опытные группы, которым применяли настой сбора «Чордору». В первой опытной группе настоей использовали в разведении 1:10, а во второй опытной группе - в концентрации 1:1. Настоей наносили на кожу, слизистые оболочки носа и в конъюнктивальный мешок глаз.

При накожном нанесении настоя сбора «Чордору» в различных дозировках в течение 30 дней не было выявлено никаких изменений в состоянии кожных покровов. Визуальный осмотр не показал наличия отечности, покраснений, папул, волдырей или других сосудистых проявлений на коже и слизистых оболочках. Температура тела животных, а также локальная температура кожи в местах аппликации настоя сбора «Чордору» оставалась в пределах нормы как в контрольной, так и в опытной группах. При пальпации тургор кожи в области нанесения настоя оставался эластичным и без каких-либо изменений.

В ходе месячного эксперимента с применением настоя «Чордору» к конъюнктиве глаз у белых крыс и кроликов не проявились какие-либо раздражающие или аллeргические эффекты. Исследование показало, что размеры зрачков у испытуемых животных были аналогичны таковым у животных контрольной группы. Ни в одном случае не наблюдались признаки

воспаления, такие как отек век, гиперемия, повышенное слезоотделение, гнойные выделения или птоз (таблица 4.16).

Продолжительное использование настоя сбора «Чордору», вводимого в носовую полость экспериментальных животных на протяжении месяца, не приводило к возникновению признаков местно-раздражающего или аллергизирующего воздействия, таких как насморк, чихание, отек, кровотечение или наличие слизистых, или гнойных выделений, что указывает на отсутствие неблагоприятного влияния исследуемого средства на слизистую носа.

Таблица 4.16. - Результаты местно-раздражающего действия настоя сбора «Чордору» в дозе (1:10) и (1:1) у животных

Состояние кожи и слизистых оболочек	Оценка показателей	
	Крысы	Кролики
Температура	37,2 ⁰ С	36,8 ⁰ С
Цвет кожи	Обычный	Обычный
Тургор	Сохранен	Сохранен
Гиперемия	Не наблюдалась	Не наблюдалась
Отек	Не был	Не был
Ссадины	Не были	Не были
Эритема	Не наблюдалась	Отсутствуют
Наличие пузырьков	Не было	Не наблюдалась
Результаты применения в полость конъюнктивы		
Состояние зрачков	Без изменений	Без изменений
Гиперемия конъюнктивы	Не наблюдалась	Не наблюдалась
Отек век	Отсутствовал	Отсутствовал
Слезотечение	Не отмечалось	Не отмечалось
Гнойное выделение	Не отмечались	Не отмечались
Птоз	Отсутствовал	Отсутствовал
Результаты применения в полость носа		
Насморк	Отсутствовал	Отсутствовал
Чихание	Не было	Не было
Отек	Не отмечался	Не отмечался
Слизистые выделения	Не наблюдались	Не наблюдались
Гнойные выделения	Не отмечались	Не наблюдались

Настой сбора «Чордору» вводился внутривентрикулярно в течение одного месяца в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы тела животных. После этого для оценки сенсibiliзирующего действия сбора было проведено исследование содержания эозинофилов и базофилов в периферической крови. Уровни эозинофилов и базофилов в периферической крови оставались в пределах нормальных значений на протяжении всего периода исследования.

Таким образом, результаты экспериментов, проведенных на белых крысах и кроликах, демонстрируют отсутствие местно-раздражающего и аллергизирующего действия настоя сбора «Чордору».

4.2.2. Показатели острой токсичности сбора «Чордору»

Изучение острой токсичности является неотъемлемым этапом доклинических исследований лекарственных препаратов и проводилось в соответствии с требованиями «Методических указаний по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» (под редакцией Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. С. 170-204).

В ходе острого эксперимента на белых беспородных мышах и кроликах пород «шиншилла» и «бабочка» определялись переносимые, токсические и летальные дозы настоя сбора «Чордору», чтобы классифицировать его по соответствующему классу токсичности. Острую токсичность исследовали на протяжении двух недель с использованием внутривентрикулярного и внутрибрюшинного способов введения. Все животные наблюдались ежедневно, утром и вечером, для мониторинга общего состояния, поведения и фиксации возможной гибели.

Настой из сбора «Чордору» был приготовлен в соответствии с требованиями в пропорции 1:10 и вводился лабораторным животным внутривентрикулярно с использованием атравматического зонда, а также внутрибрюшинно в различных дозировках. Лабораторные животные были случайным образом разделены на 4 группы, в каждой из которых

насчитывалось по 10 особей. В каждой группе было равномерно распределено количество самцов и самок, по пять животных каждого пола, обеспечивая равные условия для всех групп.

Исследование показало, что настой сбора «Чордору», введённый внутрижелудочно белым мышам, не оказывал токсического эффекта при дозировках 5, 10 и 15 мл/кг массы тела. При увеличении дозы до 30 мл/кг массы, настой вводили фракционно, через каждые 30 минут, соблюдая максимально допустимый объём однократного внутрижелудочного введения для мышей, который составляет 0,5 мл (таблица 4.17).

Таблица 4.17. - Показатели токсичности сбора «Чордору» в острых опытах на белых мышах (внутрижелудочно)

Группа животных	Доза мл/кг	Число животных			Летальность, %	LD ₅₀ мл/кг	LD ₁₀₀ мл/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие			
Дист. вода	5	10	0	10	0	Не определялся	
«Чордору»	5; 10; 15	10	0	10	0	Не определялся	
«Чордору»	20	10	0	10	0		

При внутрибрюшинном введении мышам настоя сбора «Чордору» также учитывали максимальный однократный допустимый объём растительного сбора (таблица 4.18). Необходимо подчеркнуть, сбор «Чордору» в дозах до 20 мл/кг массы мышам, не вызывал смертельных случаев.

Таблица 4.18. - Показатели токсичности сбора «Чордору» в острых опытах на белых мышах (внутрибрюшинно)

Группа животных	Доза мл/кг	Число животных			Летальность, %	LD ₅₀ мл/кг	LD ₁₀₀ мг/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие			
Дист. вода	5	10	0	10	0	Не определяется	
«Чордору»	2,5;5;10;	10	0	10	0	Не определяется	

«Чордору»	20	10	0	10	0		
-----------	----	----	---	----	---	--	--

После введения препарата животные демонстрировали нормальную подвижность, проявляли активный интерес к пище и вели себя адекватно. Температура кожных покровов оставалась в пределах физиологической нормы. В течение периода наблюдения не было зафиксировано смертельных случаев.

Таблица 4.19. - Показатели токсичности сбора «Чордору» в острых опытах на кроликах (внутрижелудочно)

Группа животных	Доза мл/кг	Число животных			Летальность, %	LD ₅₀ мл/кг	LD ₁₀₀ мл/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие			
Дист. вода	5	10	0	10	0	Не определяется	
«Чордору»	5; 10;15; 20	10	0	10	0	Не определяется	

Таблица 4.20. - Показатели токсичности сбора «Чордору» в острых опытах на кроликах (внутрижелудочно)

Группа животных	Доза мл/кг	Число животных			Летальность, %	LD ₅₀ мл/кг	LD ₁₀₀ мг/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие			
Дист. вода	5	10	0	10	0	Не определяется	
«Чордору»	5; 10;15; 20; 25	10	0	10	0	Не определяется	

Таким образом, полученные результаты наших исследований, доказывают, что настой сбора «Чордору», изученный на двух видах лабораторных животных и в разных дозах не является токсичным.

4.2.3. Результаты изучения хронической токсичности сбора «Чордору»

Исследование хронической токсичности сбора «Чордору» проводилось в соответствии с общепринятой методикой на двух видах лабораторных

животных: белых беспородных крысах обоего пола и кроликах пород «шиншилла» и «бабочка» обоего пола. Были сформированы отдельные группы для самцов и самок, каждая из которых насчитывала 16 животных, включая по 8 самцов и 8 самок. Настой сбора «Чордору» вводился внутривентрикулярно крысам через зонд и кроликам через рот (per os) с использованием одноразовых шприцев в дозе 5 мл/кг, что соответствует фармакологически эффективной дозе, и в удвоенной дозе 10 мл/кг массы животных, превышающей эффективную фармакологическую дозу. Эти дозы вводились ежедневно на протяжении четырёх месяцев. Все животные находились под ежедневным наблюдением для регистрации возможных летальных исходов, поведения, общего состояния и внешнего вида.

Животные для исследования были разделены на три группы. Контрольная группа, которой ежедневно внутривентрикулярно вводили физиологический раствор в объеме 5 мл на кг массы тела. 2 и 3) Опытные группы, которым вводили настой сбора «Чордору», также внутривентрикулярно: первой группе — 5 мл на кг, второй — 10 мл на кг массы тела;

Для оценки токсичности препарата были использованы следующие тесты: интегральные тесты, биохимические методы исследования, гематологические методы исследования, патоморфологические методы исследования

Интегральные тесты.

При проведении интегрального теста обращали внимание на поведение экспериментальных животных, их активность, аппетит, изменение походки, появление симптомов интоксикации, а также регистрировали количество выпитой и выделенной жидкости, взвешивали их вес.

При наблюдении крыс и кроликов в течение 4-х месяцев в условиях вивария, подопытные животные оставались подвижными, активно подходили к пище, температура кожи была нормальной. Дыхание, состояние шерстного покрова, кожи и слизистых оболочек соответствовали норме. Двигательная активность не изменялась, не было установлено нарушений рефлексов. Не были зарегистрированы нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта-

диареи, рвоты, стул был сформирован. Симптомы интоксикации отсутствовали. Поведение крыс и кроликов опытных групп не отличались от поведения здоровых (интактных групп).

Изучение влияния настоя сбора «Чордору» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг на динамика веса крыс и кроликов в хроническом эксперименте были проведены в течение 4-х месяцев. Всех экспериментальных животных взвешивали и регистрировали вес в конце каждой недели, но для удобства в таблице это показатель указан как ежемесячный прирост веса животных.

У крыс и кроликов, которые получали настой сбора «Чордору» в дозах 5 и 10 мл/кг массы тела в течение четырех месяцев (согласно данным таблицы 4.21), наблюдалась положительная динамика прироста веса во всех группах эксперимента. Важно отметить, что показатели веса этих животных не отличались от показателей животных интактной группы, что свидетельствует об отсутствии негативного воздействия изучаемого сбора на динамику веса.

Таблица 4.21. - Динамика веса экспериментальных животных в хроническом эксперименте

Серия опытов	Средний вес в граммах и прирост веса в процентах					
	Физиол. раст., 5 мл		Сбор «Чордору», 5 мл/кг		Сбор «Чордору», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Исходный вес	215,0±1,9	2380,0±21,8	225,0±0,6	2434,0±21,8	236,0±35,4	2520,9±21,8
1 мес	230,0±1,8	2461,0±21,8	229,0±8,6	2576,0±21,8	239,0±6,3	2594,0±21,8
2 мес.	239,0±1,8	2523,0±21,8	241,0±12,0	2690,0±21,8	249,0±16,4	2676,0±21,8
3 мес.	242,0±1,8	2698,0±21,8	245,0±16,4	2699,0±21,8	258,0±16,4	2799,0±21,8
4 мес.	254,0±1,8	2787,0±21,8	259,0±16,4	2799,0±21,8	260,0±16,4	2807,0±21,8
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

Для оценки воздействия сбора «Чордору» на функцию почек при длительном его применении в течение четырех месяцев, было изучено влияние

настоя на суточный объем выпитой воды крысами и кроликами. Кроме того, анализировалась реакция мочи (рН), что позволяет оценить возможные изменения в функциональном состоянии почек.

Суточное потребление воды контрольными животными, которым внутрижелудочно вводили физиологический раствор в дозе 5 мл/кг массы, варьировалось от $10,8 \pm 0,9$ мл до $12,7 \pm 0,9$ мл для крыс и от $236,0 \pm 1,8$ мл до $266,0 \pm 1,8$ мл для кроликов (таблица 4.22). Суточный объем выпитой воды животными из опытных групп, которым внутрижелудочно вводили настой сбора «Чордору» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг, не показал значимых отличий по сравнению с соответствующими группами интактных животных.

Таблица 4.22. - Суточный объем воды, выпитой экспериментальными животными в хроническом эксперименте

Серия опытов	Объем воды за сутки, мл и %					
	Физиол. раст., 5 мл		Сбор «Чордору», 5 мл/кг		Сбор «Чордору», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Исходный показатель	$10,6 \pm 0,9$	$238,0 \pm 1,8$	$10,4 \pm 0,6$	$240,0 \pm 1,8$	$11,0 \pm 0,4$	$237,0 \pm 1,8$
1 мес	$11,9 \pm 0,8$	$243,0 \pm 1,8$	$12,1 \pm 0,6$	$239,0 \pm 1,8$	$12,0 \pm 0,3$	$242,0 \pm 1,8$
2 мес.	$12,3 \pm 0,8$	$253,0 \pm 1,8$	$12,8 \pm 0,6$	$259,0 \pm 1,8$	$13,2 \pm 0,6$	$251,0 \pm 1,8$
3 мес.	$12,5 \pm 0,8$	$257,0 \pm 1,8$	$13,6 \pm 0,4$	$251,0 \pm 1,8$	$13,9 \pm 0,4$	$255,0 \pm 1,8$
4 мес.	$14,1 \pm 0,8$	$266,0 \pm 1,8$	$13,9 \pm 0,4$	$261,0 \pm 1,8$	$14,7 \pm 0,4$	$258,0 \pm 1,8$
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

Для оценки влияния настоя сбора «Чордору» на выделительную функцию мочи использовалась реакция мочи как один из критериев. У нелинейных крыс и кроликов рН мочи измеряли до и после ежедневного внутрижелудочного введения настоя в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг на протяжении трех месяцев. Реакция мочи определялась с помощью рН-метрии, результаты которой представлены в таблице 4.23. Было установлено, что рН мочи у контрольных и

опытных групп находился в пределах нормы: у крыс колебания составили от $5,1 \pm 0,4$ до $5,4 \pm 0,4$, а у кроликов - от $6,5 \pm 0,4$ до $6,8 \pm 0,4$ ($p > 0,05$) на протяжении всего периода исследования.

Таким образом, длительное внутрижелудочное введение настоя сбора «Чордору» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг нелинейным крысам и кроликам не оказывает отрицательного влияния на мочевыделительную систему экспериментальных животных.

Таблица 4.23. - Изучения реакции (рН) мочи экспериментальных животных в хроническом эксперименте

Серия опытов	реакция (рН) мочи					
	физиол. раст., 5 мл		Сбор «Чордору», 5 мл/кг		Сбор «Чордору», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Исходный показатель	$5,3 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,4$
3 мес	$5,2 \pm 0,4$	$6,6 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,4$
p	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Примечание: p – статистическая значимость изменения показателей в динамике (по T-критерию Вилкоксона)

Реакция мочи (рН), как у контрольной, так и у опытных групп, которые получали разные дозы настоя, остаётся в нормативных пределах: от слабокислой у крыс до нейтральной у кроликов, без отличий во всех экспериментальных сериях ($p > 0,05$). Стоит отметить, что реакция мочи у животных зависит от рациона питания, что объясняет различия в значениях рН между крысами и кроликами.

Выживаемость экспериментальных животных при длительном применении настоя сбора «Чордору» была высокой. Согласно данным из таблицы 4.24, выживаемость среди белых нелинейных крыс составила 98,6%, где из 15 животных выжили 14. У кроликов выживаемость во все сроки эксперимента оставалась на уровне 100%.

У контрольных животных, которым внутрижелудочно вводили настой сбора «Чордору» в дозе 5 мл/кг массы, процент выживаемости среди крыс

достиг 100% на протяжении всего эксперимента. Среди кроликов этот показатель составил 98,5%, где из 15 животных выжили 14.

В экспериментальной серии, где животные получали настой сбора «Маранкхуч» внутрижелудочно в дозе 10 мл/кг массы, все крысы выжили до конца эксперимента.

Таблица 4.24. - Выживаемость экспериментальных животных в хроническом эксперименте

Сроки исследования	Выживаемость (количество)					
	физиол. раст., 5 мл		Сбор «Чордору», 5 мл/кг		Сбор «Чордору», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Исходный показатель	15	15	15	15	15	15
1 мес	15	15	15	15	15	15
2 мес.	15	15	15	15	15	15
3 мес.	15	15	15	15	15	14
4 мес.	14	15	15	14	15	14
Выживаемость	98,5%	100%	100%	98,5%	100%	98,5%

Примечание: % от исходного количества животных

Среди кроликов, получавших аналогичные дозы, выживаемость составила 98,5%.

Таким образом, результаты исследования хронической токсичности сбора «Чордору» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы у двух видов лабораторных животных показывают, что длительное применение настоя способствует положительной динамике прироста веса, не оказывает негативного воздействия на выделительную функцию почек и обеспечивает высокую выживаемость животных. Эти данные свидетельствуют о нетоксичности сбора «Чордору» при его длительном использовании.

Биохимические методы исследования. В ходе хронического эксперимента для оценки возможного гепатотоксического действия изучаемого сбора «Чордору» было исследовано его влияние на функции печени, органа,

участвующего во всех обменных процессах в организме. Критериями для оценки гепатотоксического эффекта послужили активность ферментов переаминирования (АЛАТ, АСАТ, щелочная фосфатаза), содержание билирубина, мочевины и холестерина. Также было изучено изменение белковообразовательной функции печени, в частности, содержание общего белка. Дополнительно, в качестве показателя интенсивности углеводного обмена, определяли содержание сахара в сыворотке крови у экспериментальных животных (таблица 4.25).

Активность ферментов АЛАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) у животных, которым внутрижелудочно вводили настой сбора «Чордору» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы, не показала значимых отличий по сравнению с контрольной группой. Уровень билирубина в сыворотке крови, как у крыс, так и у кроликов, оставался стабильным на протяжении всего исследования, варьируя от $11,5 \pm 0,6$ мкмоль/л до $14,1 \pm 0,4$ мкмоль/л. Концентрация холестерина и глюкозы у экспериментальных животных, получавших настой в указанных дозах, также находилась в пределах нормы, составляя соответственно $1,5 \pm 0,6$ ммоль/л и $4,5 \pm 0,6$ ммоль/л.

Таблица 4.25. - Биохимические показатели крови при хроническом эксперименте

Биохимические показатели крови	Серии животных					
	Физиол. раст., 5 мл		Сбор «Чордору», 5 мл/кг		Сбор «Чордору», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Общий белок, г/л	$71 \pm 0,6$	$73 \pm 0,6$	$72 \pm 0,6$	$78 \pm 0,6$	$74 \pm 0,6$	$78 \pm 0,6$
Билирубин, (мкмоль/л)	$13,5 \pm 0,6$	$13,3 \pm 0,6$	$13,8 \pm 0,6$	$14,7 \pm 0,6$	$12,8 \pm 0,6$	$15,1 \pm 0,6$
Общий холестерин, ммоль/л	$1,8 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,4$
Глюкоза, ммоль/л	$4,6 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,4$
АЛАТ, Ед/л	$32 \pm 0,4$	$37 \pm 0,4$	$31 \pm 0,4$	$33 \pm 0,4$	$31 \pm 0,4$	$30 \pm 0,4$
АСАТ, Ед/л	$48 \pm 0,6$	$49 \pm 0,6$	$43 \pm 0,6$	$44 \pm 0,6$	$40 \pm 0,6$	$41 \pm 0,6$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$93 \pm 0,7$	$92 \pm 0,7$	$91 \pm 0,7$	$85 \pm 0,7$	$90 \pm 0,7$	$89 \pm 0,7$
Мочевина (ммоль/л)	$6,3 \pm 0,6$	$6,1 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,6$	$6,5 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,6$

Примечание: $p > 0,05$ – при сравнении между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

О влиянии настоя сбора «Чордору» на белковый и азотистый обмен в ходе хронического эксперимента судили по изменениям в содержании общего белка и мочевины в сыворотке крови белых нелинейных крыс и кроликов, которые получали настой в дозах 5 и 10 мл/кг массы в течение четырёх месяцев. Содержание общего белка у экспериментальных животных, получавших настой внутривентрикулярно, в среднем незначительно увеличивалось: у крыс с $70 \pm 0,6$ г/л до $73 \pm 0,6$ г/л, у кроликов — с $72 \pm 0,6$ г/л до $77 \pm 0,6$ г/л. Уровень мочевины оставался стабильным в течение всего эксперимента, в среднем составляя $6,2 \pm 0,6$ ммоль/л.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов подтверждают отсутствие токсического воздействия настоя сбора «Чордору» в дозах 5 и 10 мл/кг массы на липидный, белковый и углеводный обмен при его ежедневном длительном применении в течение четырех месяцев.

Гематологические методы исследования. С целью выявления возможного гематотоксического действия сбора «Чордору» при его длительном применении в течение четырех месяцев, был проведен анализ периферической крови животных. Для оценки данного параметра изучались следующие показатели: содержание эритроцитов, уровень гемоглобина, лейкоцитарная формула и СОЭ (таблица 4.26).

Таблица 4.26. - Гематологические показатели крови при хроническом эксперименте

Форменные элементы крови	Серии животных					
	Физиол. раст., 5 мл		Сбор «Чордору», 5 мл/кг		Сбор «Чордору», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Эритроциты 10^{12} /л	$4,3 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,08$	$4,4 \pm 0,08$	$4,5 \pm 0,08$	$4,5 \pm 0,08$	$4,6 \pm 0,08$
Гемоглобин г/л	$135 \pm 2,3$	$140 \pm 2,3$	$134 \pm 2,3$	$141 \pm 2,3$	$139 \pm 2,3$	$145 \pm 2,3$
Лейкоциты 10^9 /л	$5,0 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,3$
Лимфоциты	$37,2 \pm 1,1$	$38,5 \pm 1,1$	$37,9 \pm 1,1$	$39,4 \pm 1,1$	$36,5 \pm 1,1$	$38,8 \pm 1,1$
Эозинофилы, %	$1,2 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$
Базофилы %	$0,3 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,04$
Моноциты %	$4,1 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,2$

Нейтрофилы палочкоядерные	2,54±0,2	3,11±0,2	2,25±0,2	3,25±0,2	2,39±0,2	3,25±0,2
Сегментоядерные	39,7±1,46	38,5±1,46	40,8±1,46	41,8±1,46	47,1±1,46	48,3±1,46
СОЭ мм/час	3,3±0,4	3,2±0,4	3,5±0,4	3,7±0,4	3,3±0,4	3,5±0,4

Примечание: $p > 0,05$ – при сравнении между группами (по U-критерию Манна-Уитни)
 Анализ периферической крови показал, что содержание форменных элементов крови, уровень гемоглобина и СОЭ находились в пределах нормальных значений на протяжении всех серий эксперимента. В ходе нашего исследования было выявлено, что продолжительное ежедневное введение настоя сбора «Чордору» в дозировках 5 мл/кг и 10 мл/кг массы тела не приводило к изменениям гематологических показателей периферической крови у крыс и кроликов на протяжении всего периода эксперимента. Эти данные подтверждают отсутствие гематотоксического действия настоя сбора «Чордору» в указанных концентрациях, что свидетельствует о его безопасности для применения в этих дозировках.

Патологоанатомические исследования. Измерение массы внутренних органов и расчет их массовых коэффициентов относительно массы тела являются стандартными процедурами при оценке токсических эффектов препаратов в рамках доклинических исследований. Массовый коэффициент представляет собой ключевой показатель, который помогает определить возможные органы-мишени и оценить общее воздействие исследуемого вещества на организм.

Для точности измерений, внутренние органы взвешивались на электронных весах непосредственно после их извлечения во время некропсии. Это предотвращает потерю массы органов из-за их высыхания. Парные органы, такие как почки и легкие, взвешивались вместе, что также способствует увеличению точности данных.

В рамках исследования проводился визуальный осмотр внутренних органов участвующих животных. При этом осмотре не было обнаружено патологических изменений в структуре таких органов, как печень, легкие, почки, селезенка и сердце. Слизистые оболочки имели бледно-розовый оттенок,

что свидетельствует о нормальном кровоснабжении. Отсутствие признаков кровоизлияний, петехий или других патологических элементов указывает на то, что исследуемый препарат не оказал негативного воздействия на состояние внутренних органов и слизистых оболочек.

Результаты взвешивания и анализ массовых коэффициентов внутренних органов показывают, что у нелинейных крыс, получавших настой сбора «Чордору» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы тела в течение четырех месяцев, эти показатели не отличались статистически значимо от показателей контрольных групп животных ($p > 0,05$). Аналогичные результаты наблюдались у кроликов, где массовый коэффициент внутренних органов также соответствовал нормальным значениям во всех сериях эксперимента.

Таблица 4.27. - Массовые коэффициенты внутренних органов при хроническом эксперименте

Форменные элементы крови	Серии животных					
	Физиол. раст., 5 мл		Сбор «Чордору», 5 мл/кг		Сбор «Чордору», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Печень	31,3±1,5	108,2±3,5	37,1±1,5	111,2±3,5	38,7±1,5	117,2±3,5
Почки	4,38±0,65	8,38±0,65	4,88±0,65	8,68±0,65	4,99±0,65	8,99±0,65
Легкие	5,01±0,2	12,49±0,65	5,67±0,2	13,49±0,65	5,76±0,2	14,23±0,65
Селезенка	4,02±0,1	6,79±0,65	4,12±0,1	7,01±0,65	4,87±0,1	7,09±0,65
Сердце	4,14±0,2	8,62±0,65	4,56±0,2	8,85±0,65	4,93±0,2	8,93±0,65

Примечание: $p > 0,05$ – при сравнении между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, полученные результаты экспериментов, позволяют сделать выводы, что изучаемый сбор «Чордору» не оказывает токсического влияния на функцию внутренних органов экспериментальных животных.

4.2.4. Результаты по изучению репродуктивной токсичности сбора «Чордору»

Репродуктивная токсичность настоя сбора «Чордору» была изучена в соответствии с методическими указаниями «Изучение эмбриотоксического действия фармакологических веществ и их влияния на репродуктивную функцию» (Фармакологический комитет, Москва, 1996). В рамках оценки

репродуктотоксичности сбора «Чордору» исследовалось его влияние на генеративную функцию, что позволило выявить возможное отрицательное воздействие на сперматогенез и оогенез, а также на плодовитость и половое поведение.

Эксперименты проводились на половозрелых белых беспородных крысах обоего пола с массой тела 185-200 г. Животные были разделены на три группы: интактная, контрольная и опытная, каждая из которых включала 15 самцов и 30 самок, содержащихся в идентичных условиях. Контрольная группа получала дистиллированную воду внутрижелудочно в дозе 5 мл/кг массы тела. Настой сбора «Маранкхуч» вводился внутрижелудочно в аналогичной дозировке: самцам в течение 48 дней, а самкам — 15 дней перед спариванием. Спаривание происходило путем подсаживания самок к самцам в соотношении 2 к 1 на период двух астральных циклов (10 дней).

Для оценки воздействия настоя сбора «Чордору» на репродуктивную функцию самок крыс использовались следующие критерии: индекс фертильности, который отражает процент оплодотворённых самок от общего числа спаренных; общее количество крысят, рождённых в каждой группе; среднее количество крысят на одну родившую самку; случаи материнской смертности и преждевременных родов.

Индекс фертильности рассчитывали по формуле (ИФ):

$$\text{ИФ} = \frac{\text{количество беременных самок}}{\text{число подсаженных самок}} \times 100$$

В ходе эксперимента, в котором настоем сбора «Чордору» вводился внутрижелудочно в дозе 5 мл/кг массы тела самцам на протяжении 48 дней и самкам на протяжении 15 дней, не было зафиксировано снижения темпов прироста массы тела, изменений в поведении или гибели животных в любой из групп, включая как самцов, так и самок. Кроме того, индекс фертильности был стабилен и не показал статистически значимых различий между всеми экспериментальными группами (таблица 4.28).

У опытных крыс-самок, получавших настой сбора «Чордору» внутривенно в дозе 5 мл/кг массы беременность наступала у 29 (96,7%) из числа 30 случаев.

Таблица 4.28. - Исследование влияния настоя сбора «Чордору» на плодовитость белых крыс

Серии опытов	Общее число спаренных крыс- самок	Число забеременевших самок	Индекс фертильности
Интактные	30	29	96,7%
Контрольные	30	30	100%
Опытные	30	29	96,7%
p			>0,05

Примечание: $p > 0,05$ – при сравнении между группами

Нами было изучено влияние настоя сбора «Чордору» на процесс внутриутробного роста плодов, для выявления антенатального повреждающего фактора в постнатальном периоде, при этом учитывали такие общепринятые параметры как перинатальная смертность, средний вес живых плодов, обращали внимание на число крупных плодов, средний рост новорожденных крысят, число крысят с подкожными гемorragиями, внешние аномалии развития плода и внутриутробная задержка развития и роста плодов.

Результаты экспериментов показали, что все беременные самки из экспериментальной группы родили здоровых крысят. В среднем, общее число родившихся крысят увеличилось на 10,3%, составив 180 по сравнению с 174 в контрольной группе. Среднее число крысят на одну крысу-матку в опытной группе составило 7 (116,6%), что на 16,6% больше, чем в контрольной группе (6, или 100%). Выживаемость крысят в первые 21 день жизни в экспериментальной группе не отличалась от контрольной, составив 110,3% по сравнению с 100% (таблица 4.29).

В серии экспериментов по влиянию настоя сбора «Чордору» на развитие новорожденных крысят, регулярные взвешивания на 4-й, 7-й, 14-й и 21-й дни показали, что масса тела молодняка была стабильно схожа во всех группах, не

показывая значимых различий. Средний вес живых крысят в опытной группе был немного выше ($5,03 \pm 0,02$ г) по сравнению с интактной группой ($4,95 \pm 0,2$ г), что составляет увеличение на 10,1% (таблица 4.29).

Таблица 4.29. - Влияние сбора «Чордору» на репродуктивную функцию и внутриутробный рост плода

Показатели	Серия опытов и дозы в мл/кг массы		p
	Физиол-й раствор 5 мл	«Чордору» 5 мл	
Показатели репродуктивности			
Общее число спаренных крыс самок	30	30	
Число (и %) забеременевших самок	29 (96,7%)	29 (96,7%)	>0,05*
Общее число родившихся крысят	174 (100%)	180 (110,3%)	>0,05*
Среднее число крысят на 1 крысу-матку	6 (100%)	7 (116,6%)	>0,05**
Материнская смертность	0	0	
Преждевременные роды	0	0	
Переносимая беременность	0	0	
Наличие патологических выделений из половых путей	0	0	
Показатели физического развития плодов			
Средний вес живых плодов	$4,95 \pm 0,02$	$5,03 \pm 0,02$	>0,05
на 4-ый день	$7,69 \pm 0,82$	$7,24 \pm 0,70$	>0,05
на 7-ой день	$12,21 \pm 1,23$	$12,98 \pm 1,13$	>0,05
на 14-ый день	$28,33 \pm 1,11$	$27,91 \pm 2,12$	>0,05
на 21-ый день	$31,14 \pm 2,16$	$32,12 \pm 1,15$	>0,05
Средний рост новорожденных крысят	$4,5 \pm 0,03$	$5,73 \pm 0,02$	>0,05
Средняя длина хвоста	$1,2 \pm 0,03$	$1,7 \pm 0,03$	>0,05
Общее число крупных плодов	4 (2,3%)	3 (1,7%)	>0,05**
Число крысят с подкожной гемморрагией	не отмечались	не отмечались	
Внешние аномалии развития	0	0	
Внутриутробная задержка развития роста плода	0	0	
День отлипания ушной раковины	$4,1 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,2$	>0,05

День появления первичного волосяного покрова	5,8 ± 0,3	5,6 ± 0,3	>0,05
День прорезывания резцов	10,4 ± 0,3	11,4 ± 0,3	>0,05
Выживаемость крысят (21 день)	174 (100%)	180 (100%)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни); *по критерию χ^2 ; **по точному критерию Фишера

Рост новорожденных также превышал контрольные значения, достигая в среднем $5,73 \pm 0,02$ см против $4,5 \pm 0,03$ см в контрольной группе. Важно отметить, что другие параметры физического развития молодняка в экспериментальных и контрольных группах оставались в пределах нормы. Не было зафиксировано внешних аномалий развития или признаков внутриутробной задержки роста у плодов ни в одной из серий.

Проведенные эксперименты показали, что скорость развития сенсорно-двигательных рефлексов у крысят соответствует физиологическим нормам. Рефлексы, такие как переворачивание на плоскости на 2-й день, эмоционально-двигательное поведение и избегание обрыва на 6-й день, а также переворачивание в свободном падении — показатель тонкой координации движений — на 20-й день, не показали статистически значимых отличий от показателей контрольной группы (таблица 4.30).

Таблица 4.30. - Изучение влияния сбора «Чордору» на скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов

Показатели	Серия опытов и дозы в мл/кг массы (n=30)		p
	Физиол-й р-р, 5 мл	«Чордору», 5 мл	
Переворачивание на плоскости, сек	2,9±0,3	2,5±0,2	>0,05
Отрицательный геотаксис	52,3±3,7	54,6±7,1	>0,05
Избегание обрыва, сек	6,1±0,2	7,2±0,3	>0,05
Маятниковый рефлекс, сек	8,4±0,5	7,3±0,4	>0,05
Реакция на акустический стимул, сек	14,4±1,1	15,2±1,2	>0,05
Зрачковый рефлекс	+	+	

Мышечная сила	104,8±13,1	106,8±15,6	>0,05
---------------	------------	------------	-------

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

В процессе исследования репродуктивной токсичности настоя сбора «Чордору», не было зарегистрировано случаев материнской смертности, преждевременных или переношенных родов. Также отсутствовали другие признаки, которые могли бы указывать на негативное воздействие препарата на состояние беременных самок или на процесс их репродуктивной функции.

На основе полученных экспериментальных данных можно утверждать, что настой сбора «Чордору» не оказывает отрицательного воздействия на плодовитость и репродуктивную способность крыс, как у самцов, так и у самок. Показатели физического развития потомства, динамики прироста массы тела, выживаемости и скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у экспериментальных животных не показали статистически значимых отличий от контрольной группы. Это свидетельствует об отсутствии негативного воздействия настоя на генеративную функцию животных.

4.2.5. Исследование настоя сбора «Чордору» на возможности проявления эмбриотоксического и тератогенного эффекта

Эмбрион в период созревания, особенно в стадии закладки органов, очень чувствителен к воздействию лекарственных средств. Эти средства могут вызывать врожденные дефекты развития, спонтанные выкидыши и смертельные исходы. Эмбриотоксическое и тератогенное действие лекарственных препаратов зависит от множества факторов, включая их химическую структуру, способность проникать через тканевые барьеры, в частности через плацентарный барьер, специфику органа-мишени, дозировку, длительность воздействия и прочие аспекты. Поэтому одним из ключевых критериев при проведении доклинических исследований является оценка эмбриотоксичности и тератогенности изучаемых лекарственных препаратов.

Изучение эмбриотоксического действия и тератогенности настоя сбора «Чордору» проводилось в соответствии с общепринятой методикой, описанной

в «Методических указаниях по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию» (Фармакологический комитет, Москва, 1996)

Исследования были проведены на 60 самках белых нелинейных крыс, которым начиная с первых дней беременности ежедневно вводили внутривенно настой сбора «Чордору». Дозировка составляла 5 млг и 10 мл на кг веса животного на протяжении 19 дней, период которого охватывал стадии имплантации, плацентации, органогенеза, а также внутриутробного роста и развития плода. В качестве контроля выступали самки, находящиеся в аналогичных условиях, получавшие ежедневно физиологический раствор в тех же дозах.

Исследования подтвердили, что применение настоя сбора «Чордору» в дозировках 5 млг и 10 мл на кг веса животного в течение 19 дней не приводило к эмбриотоксическим, тератогенным или другим негативным эффектам на процесс внутриутробного развития плодов (таблица 4.31).

Таблица 4.31. - Изучение эмбриотоксичности и тератогенности сбора «Чордору»

Аномалии развития	Физиол-й раствор, 5 мл/кг	«Чордору», 5 мл/кг	«Чордору», 10 мл/кг
Недоразвитие плода	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Кожных покровов	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Слизистых оболочек	Не выявлено	Не отмечался	Не выявлено
Лапок	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Ушных раковин	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Глаз	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Носа	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

В ходе визуального осмотра новорожденных крысят, чьи матери подвергались воздействию настоя сбора «Чордору», не было выявлено никаких

признаков аномального развития или деформаций опорно-двигательного аппарата, глаз, носа, ушей или других внешних органов. Также отсутствовали какие-либо признаки опухолей на видимых слизистых оболочках или коже. Состояние этих новорожденных полностью соответствовало параметрам крысят из контрольной группы, чьи матери не подвергались лечению.

Итоги исследований подтверждают, что настой сбора «Чордору» положительно влияет на рост и развитие плода, не воздействует негативно на плодovitость и репродуктивные функции беременных крыс. При внутрижелудочном применении сбор не вызывает эмбриотоксических или тератогенных реакций, что указывает на его безопасность при использовании в период беременности.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СБОРА «ХУШКГУРА»

5.1. Результаты биохимических методов исследования сбора «Хушкгура»

Биохимические исследования сбора «Хушкгура» охватывают анализ его гипополипидемической активности на модели ожирения, а также изучение гипогликемического эффекта посредством проведения теста на толерантность к глюкозе, в условиях адреналиновой гипергликемии и аллоксанового диабета, а также на модели экспериментального ожирения. Кроме того, проводится изучение антиоксидантной, седативной и капилляростабилизирующей активности, гепатопротекторного воздействия, а также влияния сбора на экскреторную и антитоксическую функции печени.

5.1.1. Гипополипидемическое действие сбора «Хушкгура» у крыс с экспериментальным ожирением

Изучение влияния сбора «Хушкгура» на липидный профиль проводилось на модели экспериментального ожирения, вызванного гиперхолестериновой диетой. В рамках оценки гипополипидемического действия сбора анализировали содержание в сыворотке крови крыс основных липидных фракций, включая общий холестерин, триглицериды, фосфолипиды, хиломикроны, а также липопротеиды разной плотности (ЛПНП, ЛПВП).

В ходе научного эксперимента были организованы четыре группы по десять лабораторных крыс каждая. Первая группа, интактные животные, регулярно получала дистиллированную воду в объеме 5 мл на кг массы тела внутрижелудочно. Вторая группа, контрольная, включала крыс с индуцированным ожирением, которые также получали дистиллированную воду в том же объеме. Третья группа, опытные животные с ожирением, принимала настой «Хушкгура» в дозировке 5 мл на кг массы. Четвертая группа животных получала настой «Арфазетин» в аналогичной дозировке для сравнительной

оценки эффективности. Исследование гипополипидемического эффекта продолжалось в течение 30 дней.

Экспериментальная модель ожирения проявляется определенными биохимическими нарушениями, включая гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и понижение количества липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В контрольной группе животных, гиперхолестеринемия достигла $2,4 \pm 0,06$ ммоль/л, в сравнении с $1,5 \pm 0,6$ ммоль/л у интактных крыс. Также отмечалось увеличение показателей триглицеридов до $3,2 \pm 0,2$ ммоль/л против $1,6 \pm 0,5$ ммоль/л у интактных. Концентрация фосфолипидов у контрольных животных уменьшилась почти в два раза и составила $0,48 \pm 0,4$ ммоль/л по сравнению с $0,99 \pm 0,3$ ммоль/л у интактных животных.

В рамках экспериментальной модели ожирения у крыс, помимо изменений в общем липидном профиле, наблюдалось развитие дислипидемии. Прежде всего, было зафиксировано значительное повышение уровня хиломикроннов у контрольных крыс, достигнувшее $48,2 \pm 0,43$ мг% по сравнению с $29,4 \pm 0,4$ мг% у интактных животных (таблица 5.1).

Таблица 5.1. - Изучение гипополипидемического действия сбора «Хушкгура» при экспериментальном ожирении

Серия опытов и дозы на кг массы	Общий холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Хиломикроны, мг%
Интактные - дистил. вода, 5 мл/кг	$1,5 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,5$	$29,4 \pm 0,4$
Контрольные - ЭО+ дистил. вода, 5 мл/кг	$2,4 \pm 0,6$ $p_1 < 0,01$	$3,2 \pm 0,2$ $p_1 < 0,001$	$48,2 \pm 0,4$ $p_1 < 0,01$
Опытные - Эо+ настой «Хушкгура» 5 мл/кг	$2,2 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$2,8 \pm 0,2$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	$39,3 \pm 0,5$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Опытные – ЭО+ настой «Арфазетин» 5 мл/кг	$2,1 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$2,7 \pm 0,3$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	$38,1 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
P	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,01$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); p1 - при сравнении с интактной группой; p2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Концентрация липопротеинов низкой плотности также увеличилась, составляя $4,8 \pm 0,6$ ммоль/л против $3,5 \pm 0,5$ ммоль/л у интактных крыс. Однако концентрация липопротеинов высокой плотности у контрольной группы понизилась до $22,1 \pm 0,7$ ммоль/л в сравнении с $52,3 \pm 0,7$ ммоль/л у интактных животных (таблица 5.2).

Таблица 5.2. - Изучение гиполипидемического действия сбора «Хушкгура» при экспериментальном ожирении

Серия опытов и дозы на кг массы	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	Фосфолипиды, ммоль/л
Интактные - дистил. вода, 5 мл/кг	$3,5 \pm 0,6$	$52,3 \pm 0,7$	$0,99 \pm 0,3$
Контрольные – ЭО + дистил. вода, 5 мл/кг	$4,8 \pm 0,6$ $p_1 < 0,01$	$22,1 \pm 0,7$ $p_1 < 0,001$	$0,48 \pm 0,4$ $p_1 < 0,001$
Опытные – ЭО + настой «Хушкгура», 5 мл/кг	$4,0 \pm 0,5$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$40,2 \pm 0,4$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	$0,78 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Опытные- ЭО+ настой «Арфазетин», 5 мл/кг	$4,1 \pm 0,5$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$41,3 \pm 0,4$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	$0,69 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
p	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); p1 - при сравнении с интактной группой; p2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

В ходе одномесячного лечения настоем сбора «Хушкгура» наблюдалось значительное улучшение показателей липидного обмена у крыс с экспериментальным ожирением. Содержание холестерина и триглицеридов в сыворотке крови достоверно снизилось до $2,1 \pm 0,4$ ммоль/л и $2,8 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно ($P < 0,01$). В этой же группе нормализовалось содержание хиломикрон, достигнув $34,4 \pm 0,5$ ммоль/л, а концентрация липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) уменьшилась до $4,0 \pm 0,5$ ммоль/л. Также заметно возросло содержание антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), которое увеличилось до $48,4 \pm 0,4$ ммоль/л, приближаясь к уровню

интактной группы животных. Наряду с этим, количество фосфолипидов увеличилось $0,74 \pm 0,4$ ммоль/л.

Аналогичные результаты были получены при лечении крыс с экспериментальным ожирением настоем сбора «Арфазетин» в дозе 5 мл/кг массы. Под воздействием «Арфазетина», содержание холестерина и триглицеридов у опытных крыс снизилось до $2,1 \pm 0,3$ ммоль/л и $2,7 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно. Сбор также увеличил содержание хиломикронов до $38,1 \pm 0,4$ мг%, однако снизил концентрацию фосфолипидов до $0,69 \pm 0,4$ ммоль/л. Уровень ЛПНП снизился до $4,1 \pm 0,5$ мг%, в то время как концентрация антиатерогенных ЛПВП в сыворотке крови увеличилась до $41,3 \pm 0,4$ мг%. По своему гиполипидемическому действию настой сбора «Хушкгура» незначительно уступал настою сбора «Арфазетин».

Таким образом, у опытных крыс с экспериментальным ожирением настоем сбора «Хушкгура» заметно снижает повышенное содержание холестерина, ЛПНП и хиломикронов в крови и к концу терапии (30 суток) увеличивается содержание фосфолипидов и ЛПВП. Результаты экспериментов, позволяют сделать выводы, что настоем сбора «Хушкгура» обладает гиполипидемическим действием и способствует нормализации показателей обмена липидов и липопротеинов, которые резко нарушены при экспериментальной модели ожирения.

5.1.2. Гипогликемическое действие сбора «Хушкгура» при экстрапанкреатической гипергликемии (глюкозотолерантный тест)

Толерантность к глюкозе изучали на трехмесячных крысах обоего пола с массой тела 200-250 граммов, которые голодали в течение 16 часов (Капилевич Л.В. и др., 2019). Сахарная нагрузка осуществлялась путём однократного внутрибрюшинного введения 40%-ного раствора глюкозы в дозе 2 грамма на килограмм массы тела крыс. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли ортотолуидиновым методом до и после сахарной нагрузки через 15, 45 и 90 минут (Горячева М.А. и Макарова М.Н., 2019). Для анализа кровь в

объёме 1,5-2 мл брали путём рассечения нижней десны крыс в асептических условиях.

В ходе эксперимента животные были разделены на четыре группы: первая группа состояла из интактных животных, которым вводили дистиллированную воду в объёме 5 мл на кг массы тела. Вторая группа включала контрольных крыс с индуцированным ожирением, получавших такое же количество дистиллированной воды. Третья группа — это опытные животные с экспериментальным ожирением, которым вводили настой сбора «Хушкгура» в том же объёме. Четвертая группа — крысы, получавшие настой сбора «Арфазетин», используемый для сравнения, в той же дозировке. Введение настоев сбора «Хушкгура» и «Арфазетин» животным из опытных групп осуществлялось в течение пяти дней. На шестой день после 16-часового периода голодания у всех групп проводился глюкозотолерантный тест.

Таблица 5.3. - Результаты изучения гипогликемического действие настоя сбора «Хушкгура» при экстрапанкреатической гипергликемии

Серия опытов и дозы на кг/массы	Исходный показатель	Концентрация сахара в крови в ммоль/л после в/б введения р-ра глюкозы			р
		15 мин	45 мин	90 мин	
Интактные - дистиллированная вода 5 мл/кг (n=8)	4,6±0,1	4,7±0,2	4,6±0,1	4,6±0,1	>0,05
Контрольные - глюкоза 2 гр/кг дистил. вода 5 мл/кг (n=10)	4,7±0,1	8,0±0,2	6,7±0,1	6,2±0,1	<0,05
Опытные- глюкоза 2 гр/кг сбор «Хушкгура» в/ж, 5мл/кг (n=10)	4,6±0,1	7,7±0,3	5,3±0,3	5,2±0,3	<0,05
Опытные- глюкоза 2 гр/кг сбор «Арфазетин» в/ж, 5мл/кг (n=10)	4,6±0,1	7,8±0,3	5,4±0,4	5,3±0,4	<0,05

Примечание: р – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

После введения глюкозы, концентрация сахара в крови у контрольных крыс достигала максимума на 15-й минуте — 8,0±0,2 ммоль/л, после чего начинала постепенно уменьшаться. Однако концентрация не возвращалась к начальным уровням, зарегистрированным у интактных животных. К 45-й и 90-й минутам значения снизились до 6,7±0,1 ммоль/л и 6,2±0,1 ммоль/л

соответственно. У крыс из опытной группы, получавших настой «Хушкгура» в течение пяти дней, уровень глюкозы через 15 минут после нагрузки составлял $7,7 \pm 0,3$ ммоль/л, а к 90-й минуте снижался до $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л. В сравнительной группе, получавшей настой «Арфазетин», концентрация сахара через 15 минут после приема глюкозы составила $7,8 \pm 0,4$ ммоль/л, к 45-й минуте понизилась до $5,4 \pm 0,4$ ммоль/л, и продолжала снижаться, достигнув к 90-й минуте $5,3 \pm 0,4$ ммоль/л.

Таким образом, изучаемый сбор «Хушкгура» повышает толерантность к глюкозе, предупреждая развитие гипергликемии на фоне сахарной нагрузки у экспериментальных животных при глюкозотолерантном тесте.

5.1.3. Гипогликемическое действие сбора «Хушкгура» при адреналиновой (стрессорной) гипергликемии

Мы исследовали гипогликемическое действие настоя сбора «Хушкгура» на модели адреналиновой гипергликемии. Для этого в эксперименте использовали однократное внутрибрюшинное введение 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида (Sol. Adrenalinum hydrochloridum, произведенного Московским эндокринным заводом, Россия) в дозировке 1 мг на кг веса животных.

Исследование проводилось на белых беспородных крысах обоего пола с массой тела 200-220 грамм, которые находились в состоянии голода в течение 12-15 часов перед введением адреналина гидрохлорида. Для анализа гипогликемического эффекта крысам из опытных групп вводили настой сбора «Хушкгура», а также настой «Арфазетин», который использовался как стандартное антидиабетическое средство для сравнения результатов.

Настой сбора «Хушкгура» и настой сбора «Арфазетин» вводились внутривентриально (в/ж) за 30 минут до введения адреналина гидрохлорида. В качестве контроля, животным интактной и контрольной группы вводили внутривентриально дистиллированную воду в дозе 5 мл/кг массы. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли ортотолуидиновым методом натошак, а

также через 15 и 45 минут после инъекции 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида. Для проведения биохимического анализа, кровь у всех групп животных брали путем рассечения нижней десны в асептических условиях, в объеме 0,5-0,7 мл.

Исследование показало, что у контрольных крыс содержание сахара в крови значительно увеличилось через 15 минут после инъекции адреналина гидрохлорида, достигнув $10,2 \pm 0,3$ ммоль/л (231,8%) (таблица 5.4). Через 45 минут после инъекции наблюдалось снижение уровня гипергликемии до $9,8 \pm 0,3$ ммоль/л, что на 125,1% превышает аналогичный показатель у интактной группы животных, составляющий $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л.

Таблица 5.4. - Изучение гипогликемического действие сбора «Хушкгура» при адреналиновой гипергликемии

Серия опытов и дозы на кг массы	Исходный показатель	Концентрация сахара в крови в ммоль/л		p
		15 мин	45 мин.	
Интактные – дистил. вода 5 мл/кг	$4,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,3$	$>0,05$
Контрольные – адреналина гидрохлорид 1мг/кг + дистил. вода 5 мл/кг	$4,4 \pm 0,2$	$10,2 \pm 0,3$	$9,8 \pm 0,3$	$<0,01$
Опытные - адреналина гидрохлорид 1мг/кг + настой «Хушкгура» 5 мл/кг	$4,3 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,1$	$6,6 \pm 0,1$	$<0,05$
Опытные адреналина гидрохлорид 1мг/кг + настой «Арфазетин» 5 мл/кг	$4,3 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,1$	$6,5 \pm 0,1$	$<0,05$

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

У опытных крыс, которые предварительно получали настой сбора «Хушкгура», через 15 минут после инъекции адреналина гидрохлорида уровень сахара в крови повысился лишь до $6,8 \pm 0,1$ ммоль/л (158,1%), в то время как у животных контрольной группы этот показатель составил $10,2 \pm 0,3$ ммоль/л (231,8%). Через 45 минут у опытных крыс наблюдалось дальнейшее достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня глюкозы до $6,6 \pm 0,1$ ммоль/л (153,4%).

Настой антидиабетического сбора «Арфазетин» также эффективно снижал гипергликемическое действие адреналина гидрохлорида. Через 15

минут после введения адреналина, уровень сахара в крови у крыс, леченных настоем сбора «Арфазетин», составил $6,7 \pm 0,1$ ммоль/л, а через 45 минут — $5,5 \pm 0,1$ ммоль/л. Это соответствует снижению гипергликемии на 76% и 71,6% по сравнению с показателями контрольной группы животных.

Таким образом, полученные результаты экспериментальных исследований показывают, что настой сбора «Хушкгура» предотвращает гипергликемическое действие адреналина гидрохлорида в дозе 1 мг/кг, тем самым подтверждая наличие гипогликемического действия у изучаемого растительного сбора.

5.1.4. Гипогликемическое действие сбора «Хушкгура» на модели экспериментального ожирения

В условиях экспериментальной модели ожирения, вызванной гиперхолестериновой диетой, наблюдаются не только нарушения липидного обмена, но и дисфункции углеводного обмена. В этом контексте было проведено исследование влияния настоя сбора «Хушкгура» на уровень глюкозы в сыворотке крови у животных с ожирением. В качестве критериев для оценки сахароснижающего действия сбора использовались показатели уровня гликемии и гликолизированного гемоглобина. Эти параметры измерялись до начала лечения, а также после 15 и 30 дней терапии у крыс.

Таблица 5.5. - Гипогликемическое действие сбора «Хушкгура» на модели экспериментального ожирения

Серия опытов и дозы на кг массы	Исходный показатель	Концентрация сахара в крови, ммоль/л		Гликолизированный гемоглобин (HbA1c)	p
		15 суток	30 суток	30 суток	
Интактные – дистил. вода, 5 мл/кг	$4,3 \pm 0,03$	$4,3 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,2$	$>0,05$
Контрольные – ЭО+ дистил. вода 5 мл/кг	$4,4 \pm 0,02$	$7,2 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,3$	$<0,05$
Опытные - ЭО + настой «Хушкгура» 5 мл/кг	$4,3 \pm 0,03$	$6,3 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,1$	$<0,05$
Опытные - ЭО + настой «Арфазетин» 5 мл/кг	$4,3 \pm 0,03$	$6,2 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,1$	$<0,05$

Примечание: р – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

Исследование проводилось на белых нелинейных крысах обоего пола с весом от 200 до 350 граммов. Для выполнения эксперимента животные были разделены на четыре группы:

Интактная группа, которой регулярно вводили дистиллированную воду в объеме 5 мл на кг массы тела;

Контрольная группа с искусственно вызванным ожирением, получавшая дистиллированную воду в аналогичной дозировке;

Опытная группа с ожирением, которой ежедневно в течение месяца вводили внутривенно настой сбора «Хушкгура» в дозе 5 мл на кг массы;

Группа с ожирением, получавшая настой сбора «Арфазетин» аналогичным образом.

В контрольной группе белых крыс концентрация глюкозы в сыворотке крови на 15-й день составила $7,2 \pm 0,3$ ммоль/л, а на 30-й день - $7,3 \pm 0,3$ ммоль/л, что на 63,6% и 65,9% превышало показатели групп интактных животных соответственно. Одновременно было замечено увеличение содержания гликолизированного гемоглобина у крыс контрольной группы с экспериментальным ожирением, достигающее $7,0 \pm 0,3$ ммоль/л против $4,3 \pm 0,3$ ммоль/л у интактных животных. Настой сбора «Хушкгура» способствовал снижению уровня гликемии, достигнув $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л на 15-й день и $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л к концу терапии. Аналогичное снижение уровня глюкозы наблюдалось при лечении настоем сбора «Арфазетин», где показатели составили $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л на 15-й день и $6,1 \pm 0,3$ ммоль/л на 30-й день. Кроме того, настой сбора «Хушкгура» надежно снижал уровень гликолизированного гемоглобина с $7,0 \pm 0,3$ ммоль/л у контрольной группы до $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л. Аналогичные результаты были получены и при использовании настоя сбора «Арфазетин» в течение месяца, демонстрируя сопоставимую эффективность обоих сборов в снижении сахара в крови.

5.1.5. Гипогликемическое действие сбора «Хушкгура» на модели аллоксанового диабета

Экспериментальное исследование сахарного диабета проводилось на белых половозрелых крысах-самцах с массой тела от 220 до 250 граммов. Для индукции аллоксанового диабета использовали подкожное введение 10%-ного раствора аллоксангидрата (*Alloxanum hydratum*, производство "Хемапол", Чехословакия), приготовленного непосредственно перед применением, в дозировке 100мг/кг массы животного. Введение аллоксангидрата осуществляли после 24-часового периода голодания у животных (согласно исследованиям Ю.Н. Нуралиева и соавторов, 1984). С первых дней после инъекции и в течение всего месяца животным вводили внутривенно настой сбора «Хушкгура» в дозе 5 мл/кг массы ежедневно. Для сравнения эффективности применяемых средств использовали известный антидиабетический сбор «Арфазетин», разработанный во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматных растений (ВИЛАР) (Соколов С.Я. и соавт., 1990).

Для оценки гипогликемического действия настоя сбора «Хушкгура», основными показателями служили уровень глюкозы и концентрация гликолизированного гемоглобина в сыворотке крови экспериментальных животных. Концентрация глюкозы измерялась до начала введения аллоксана, а также на 7-е, 15-е и 30-е сутки после начала терапии настоем. Концентрацию гликолизированного гемоглобина, которая является индикатором среднего уровня глюкозы в крови за период до трех месяцев, определяли в конце исследования, на 30-е сутки после начала лечения.

В течение месяца исследования у крыс интактной группы уровни глюкозы и гликолизированного гемоглобина в крови оставались в пределах нормы, составляя $4,3 \pm 0,3$ ммоль/л для обоих показателей.

Однако, у контрольных крыс с индуцированным аллоксановым диабетом за весь период исследования отмечалась стойкая гипергликемия. На седьмой день после индукции состояния уровень глюкозы в крови достиг $12,9 \pm 0,3$

ммоль/л. К пятнадцатому дню этот показатель немного снизился, составив $12,2 \pm 0,3$ ммоль/л, и оставался на этом уровне до конца месяца.

Содержание гликолизированного гемоглобина у контрольных крыс с аллоксановым диабетом значительно превышало аналогичный показатель у интактных животных. У крыс с диабетом этот показатель составил $12,2 \pm 0,3$ ммоль/л, что на 177,4% выше, чем у здоровых крыс, у которых уровень гликолизированного гемоглобина составлял $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л.

Таблица 5.6. - Гипогликемическое действие сбора «Хушкгура» при аллоксановом диабете (АД)

Серия опытов и дозы на кг массы	Исходный показатель	Концентрация сахара в крови в ммоль/л			Гликолизированный гемоглобин (HbA1c)	p
		7 суток	15 суток	30 суток	30 суток	
Интактные – дистил. вода, 5 мл/кг	$4,3 \pm 0,03$	$4,3 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,3$	$>0,05$
Контрольные – АД + дистил. вода, 5 мл/кг	$4,4 \pm 0,02$	$12,9 \pm 0,3$	$12,2 \pm 0,3$	$12,1 \pm 0,3$	$12,2 \pm 0,3$	$<0,05$
Опытные – АД + настой «Хушкгура», 5 мл/кг	$4,3 \pm 0,03$	$6,8 \pm 0,01$	$6,6 \pm 0,01$	$6,3 \pm 0,01$	$6,4 \pm 0,01$	$<0,05$
Опытные – АД + настой «Афазетин», 5 мл/кг	$4,3 \pm 0,03$	$6,4 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1$	$<0,05$

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

Повышенный уровень гликемии и увеличение содержания гликолизированного гемоглобина у лабораторных животных свидетельствуют о развитии аллоксанового диабета у крыс. В ходе лечения крыс с аллоксановым диабетом настоем сбора «Хушкгура» было зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня глюкозы в сыворотке крови. Через 7 суток после начала лечения уровень гликемии составил $6,8 \pm 0,3$ ммоль/л, через 15 суток — $6,6 \pm 0,3$ ммоль/л, и наиболее выраженное снижение до $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л наблюдалось через месяц лечения. Аналогичное снижение уровня гликемии было отмечено у животных, леченных настоем сбора «Афазетин»: $6,8 \pm 0,1$

ммоль/л через 7 суток, $6,6 \pm 0,3$ ммоль/л через 15 суток и $6,3 \pm 0,1$ ммоль/л через 30 суток лечения.

При внутрижелудочном введении настоя сбора «Хушкгура» и настоя сбора «Арфазетин» в дозе 5 мл/кг массы животным с аллоксановым диабетом, было зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня гликилизированного гемоглобина. Через 30 дней лечения, уровень гликилизированного гемоглобина у животных, получавших настой сбора «Хушкгура», составил $6,4 \pm 0,1$ ммоль/л, в то время как у животных, леченных настоем сбора «Арфазетин» - $6,3 \pm 0,1$ ммоль/л. Сравнительный анализ показывает, что гипогликемическое действие настоя сбора «Хушкгура» сопоставимо с эффектами известного антидиабетического сбора «Арфазетин».

Результаты экспериментального изучения показали, что настоем сбора «Хушкгура» обладает эффективным гипогликемическим действием. В исследованиях было достоверно ($p < 0,05$) доказано, что он снижает уровень гликемии и концентрацию гликолизированного гемоглобина в сыворотке крови животных. Эффект настоя был подтвержден в различных условиях: при проведении глюкозотолерантного теста, в условиях адреналиновой гипергликемии, на модели экспериментального ожирения, индуцированного гиперхолестериновой диетой, а также при экспериментальном аллоксановом диабете. По активности гипогликемического действия настоем сбора «Хушкгура» сопоставим с эффектами известного сбора «Арфазетин».

Гипогликемическое действие настоя сбора «Хушкгура» обусловлено высоким содержанием в его составе органических кислот и витаминов. Эти составляющие активно участвуют в метаболических процессах, улучшая утилизацию глюкозы клетками и способствуя её стабилизации. Ввиду данных свойств, настоем сбора «Хушкгура» можно рассматривать как дополнительное средство в комплексной терапии сахарного диабета второго типа и метаболического синдрома, где коррекция углеводного обмена играет ключевую роль.

5.1.6. Влияние сбора «Хушкгура» на свертывающую систему крови

Одной из важных характеристик фитопрепаратов, рекомендуемых для комплексного лечения метаболического синдрома, является наличие антикоагулянтного действия, что особенно актуально для профилактики поздних осложнений данного состояния. В этом контексте в план доклинических исследований было включено изучение влияния настоя сбора «Хушкгура» на активность свертывающей системы крови.

Исследование проводилось на модели экспериментального аллоксанового диабета. Для оценки эффективности настоя сбора «Хушкгура» анализировались следующие показатели: длительность кровотечения по методу Дюка, содержание тромбоцитов, время рекальцификации плазмы (ВРП), протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время, концентрация фибриногена и растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в плазме.

Таблица 5.7. - Результаты изучения влияния сбора «Хушкгура» на активность свертывающей системы крови на модели экспериментального диабета (АД)

Серия опытов и дозы на кг массы	Время кровотечения по Дюку, с	Тромбоциты, $10^3/\text{мм}^3$	Протромбиновый индекс, %	РФМК ЕД	Фибриноген г/л	Тромбиновое время, с	Время рекальцификации плазмы (ВРП), с
Интактные – дистил. вода, 5 мл/кг	3,2±0,3	240,2±2,6	90±1,2	0,39±0,2	21,8±1,3	16,0±1,2	64,2±1,6
Контрольные – АД + дистил. вода, 5 мл/кг	2,1±0,2 $p_1 < 0,01$	251,2±2,6 $p_1 < 0,05$	160,1±2,1 $p_1 < 0,001$	0,69±0,2 $p_1 < 0,01$	29,2±1,3 $p_1 < 0,05$	23,9±1,1 $p_1 < 0,05$	63,2±1,8
Опытные- АД + настой «Хушкгура», 5 мл/кг	3,1±0,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	245,6±2,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	125,3±1,8 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	0,47±0,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	23,4±1,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	19,8±1,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	63,6±1,6
Опытные- АД+ настой «Афазетин», 5 мл/кг	3,0±0,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	246,3±1,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	126,1±1,8 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	0,48±0,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	26,3±1,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	19,4±1,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	63,3±1,6
p	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с интактной группой; p_2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Исследования показали, что у крыс с аллоксановым диабетом наблюдается гиперкоагуляция, характеризующаяся рядом нарушений в активности свертывающей системы крови. Среди них - повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и фибриногена, укорочение времени кровотечения по методу Дюка, повышение концентрации тромбоцитов, а также удлинение тромбинового времени и времени рекальцификации плазмы.

Конкретно, у контрольных животных время кровотечения по методу Дюка было значительно укорочено — $2,1 \pm 0,3$ минуты, что на 34,4% меньше по сравнению с $3,2 \pm 0,2$ минутами у здоровых (интактных) животных. В процессе лечения настоем сбора «Хушкгура» в течение 30 дней в дозе 5 мл/кг массы тела наблюдалось значительное ($p < 0,05$) удлинение времени кровотечения до $3,1 \pm 0,3$ минут. Аналогичный эффект был зафиксирован у крыс, леченных настоем сбора «Арфазетин», где время кровотечения составило $3,0 \pm 0,3$ минуты.

В рамках терапии настоем сбора «Хушкгура» у крыс с аллоксановым диабетом было зарегистрировано снижение уровня тромбоцитоза до $245,6 \pm 2,4 \times 10^3/\text{мм}^3$, в сравнении с $251,2 \pm 2,4 \times 10^3/\text{мм}^3$ в контрольной группе, тогда как у здоровых крыс этот показатель составил $240,2 \pm 2,4 \times 10^3/\text{мм}^3$.

Экспериментальные данные также показали повышение протромбинового индекса у крыс контрольной группы до $160,1 \pm 1,8\%$, что значительно превышает норму, составляющую $90,1 \pm 1,4\%$ у интактных крыс. После внутрижелудочного введения настоя сбора «Хушкгура», у крыс экспериментальной группы произошло значимое снижение этого показателя до $125,3 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$). Сходный эффект наблюдался при использовании настоя «Арфазетин», где протромбиновый индекс снизился до $126,1 \pm 1,8\%$, однако результаты были немного хуже по сравнению с настоем сбора «Хушкгура».

У крыс контрольной группы с аллоксановым диабетом наблюдалось значительное повышение содержания фибриногена до $29,2 \pm 1,3$ г/л, что на 33,9% выше, чем у интактных животных, значения которых были приняты за 100%. В группе крыс, леченных настоем сбора «Хушкгура», зафиксировано

снижение уровня фибриногена до $23,4 \pm 1,3$ г/л. Аналогичные изменения наблюдались и у животных, получавших настой сбора «Арфазетин», где его содержание составило $26,3 \pm 1,4$ г/л.

Ещё одним показателем, свидетельствующим о повышенной активности свертывающей системы, является концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). В экспериментальной группе с диабетом содержание РФМК было повышено до $0,69 \pm 0,2$ ЕД, что на 76,9% выше по сравнению с $0,39 \pm 0,2$ ЕД у интактных животных. После 30 дней терапии настоями сборов «Хушкгура» и «Арфазетин» уровень РФМК уменьшился, достигнув показателей $0,47 \pm 0,2$ ЕД и $0,48 \pm 0,2$ ЕД соответственно.

В ходе исследований время рекальцификации плазмы осталось неизменным и находилось в пределах нормы для всех серий, колеблясь от $63,4 \pm 1,3$ секунд до $64,2 \pm 1,3$ секунд.

Таким образом, растительный сбор «Хушкгура» способен нормализовать показатели свертывающей системы крови, нарушенные при аллоксановом диабете. Важно отметить, что фитотерапия метаболического синдрома должна осуществляться комплексно, включая не только коррекцию углеводного, липидного и белкового обменов, но и регуляцию активности свертывающей системы крови. Это имеет особое значение для профилактики сосудистых осложнений, характерных для данного заболевания

5.1.7. Изучение антиоксидантного действия сбора «Хушкгура»

Исследование антиоксидантного действия травяного сбора «Хушкгура» проводилось на нелинейных белых крысах обоего пола. В качестве модели использовалось экспериментальное ожирение, вызванное гиперхолестериновой диетой. Оценка антиоксидантного эффекта включала анализ содержания малонового диальдегида — конечного продукта перекисного окисления липидов, и активности супероксиддисмутазы (СОД), ключевого фермента антиоксидантной защиты.

Экспериментальные животные были разделены на четыре группы по 10 крыс в каждой: *Первая группа*: интактные крысы, не подвергавшиеся воздействию модифицированной диеты; *Вторая группа*: контрольные животные с индуцированным ожирением, которым вводили дистиллированную воду внутривентрикулярно в объеме, эквивалентном дозе настоя сбора «Хушкгура» — 5 мл/кг массы тела; *Третья группа*: крысы с экспериментальным ожирением, получавшие внутривентрикулярно настой сбора «Хушкгура» в дозе 5 мл/кг массы; *Четвертая группа*: крысы с экспериментальным ожирением, которым вводили настой сбора «Арфазетин», также внутривентрикулярно и в той же дозе — 5 мл/кг массы.

Эксперименты показали, что при модели экспериментального ожирения у контрольных белых крыс отмечено значительное увеличение содержания МДА, достигающее $5,28 \pm 0,3$ мкмоль/л по сравнению с $3,48 \pm 0,7$ мкмоль/л у здоровых животных. Также, отмечается снижение активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД), которая у контрольных животных составила $3,77 \pm 0,1$ мкмоль/л против $6,54 \pm 0,4$ мкмоль/л у интактных, что подчеркивает нарушение антиоксидантной защиты организма в условиях ожирения (таблица 5.8).

Таблица 5.8. - Изучение антиоксидантного действия сбора «Хушкгура» при экспериментальном ожирении

Серия опытов и дозы в мл/кг массы	Показатели ПОЛ в сыворотке крови	
	МДА, мкмоль/л	СОД, мкмоль/л
Интактные – дистил. вода, 5 мл/кг массы	$3,48 \pm 0,7$	$6,54 \pm 0,4$
Контрольные - ЭО+дистилл. вода, 5 мл/кг массы	$5,28 \pm 0,3$ $p_1 < 0,01$	$3,77 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001$
Опытные ЭО + настоем «Хушкгура» 5 мл/кг массы	$3,58 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$6,91 \pm 0,7$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$
Опытные - ЭО + настоем «Арфазетин», 5 мл/кг массы	$3,70 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$5,58 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
p	$< 0,01$	$< 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с интактной группой; p_2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

В процессе месячного лечения настоем сбора «Хушкгура» в дозировке 5 мл на кг веса наблюдалось статистически значимое ($p < 0,01$) снижение уровня малонового диальдегида (МДА) до $3,90 \pm 0,3$ мкмоль/л. Параллельно, активность фермента супероксиддисмутазы (СОД) в крови крыс значительно увеличилась, достигнув $6,91 \pm 0,7$ мкмоль/л. Аналогичное антиоксидантное действие наблюдалось у группы животных, которым вводили настой сбора «Арфазетин» в той же дозировке. У этой группы содержание МДА уменьшилось до $3,70 \pm 0,3$ мкмоль/л, а активность СОД возросла до $5,58 \pm 0,3$ мкмоль/л.

Таким образом, в ходе исследования экспериментального ожирения у крыс были зафиксированы изменения в показателях перекисного окисления липидов: наблюдалось увеличение содержания малонового диальдегида (МДА) и снижение активности фермента супероксиддисмутазы (СОД), играющего ключевую роль в антиоксидантной защите организма. Прием настоя травяного сбора «Хушкгура» в течение одного месяца способствовал нормализации показателей перекисного окисления липидов в сыворотке крови у крыс с экспериментальным ожирением. В состав этого сбора входят флавоноиды и аскорбиновая кислота. Эти компоненты оказывают выраженное антиоксидантное действие, которое способствует профилактике различных сосудистых осложнений, ассоциированных с метаболическим синдромом.

5.1.8. Изучение капилляростабилизирующего действия сбора «Хушкгура»

Исследование капилляростабилизирующего и противовоспалительного эффектов сбора «Хушгура» проводилось на фоне аллоксанового диабета у нелинейных крыс разного пола с весом 250-300 гр. Для эксперимента животные были разделены на четыре группы: первая — интактные, получавшие внутрижелудочно физиологический раствор объемом 5 мл/кг массы; вторая — контрольные, с индуцированным аллоксановым диабетом, без лечения; третья и четвертая — опытные группы, которым вводили внутрижелудочно настои сборов «Хушгура» и «Арфазетин» соответственно, каждому по 5 мл/кг массы тела.

Исследование противовоспалительного действия сбора «Хушгура» осуществлялось на моделях локального воспаления, индуцированного флогогенными агентами согласно методике К.Н. Монаковой. Оценка эффективности настоя проводилась путем анализа влияния препарата на проницаемость и реактивность сосудистых капилляров животных. Нарушения в сосудах из-за введения воспалительного агента проявлялись с разной степенью интенсивности и в различное время, что зависело от начальной чувствительности капилляров кожи к воздействию. Быстрота возникновения и развития сосудистых реакций на флогогенный агент служила индикатором степени реактивности капилляров, что позволило судить о противовоспалительных свойствах исследуемого растительного средства.

Для исследования изменения проницаемости сосудов в экспериментах на крысах был выбран ксилол в качестве флогогенного агента. Оценку изменения проницаемости проводили с помощью красителя синий Эванс (Evans blue, T-1824), который является одним из индикаторов проницаемости сосудов.

За 24 часа до начала эксперимента у крыс аккуратно сбривали шерсть на вентральной стороне тела, при этом особое внимание уделялось тому, чтобы не повредить кожные покровы. На следующий день, за один час до нанесения ксилола, крысам внутривенно вводили 1% раствор красителя синего Эванса в дозировке 50 мг/кг массы тела и затем фиксировали время появления синего окрашивания в очаге воспаления (Гайдай Е.А. и др., 2018).

В ходе экспериментов было изучено воздействие ксилола на время появления синего окрашивания кожи, вызванное красителем синий Эванс, у контрольных и опытных групп крыс. У контрольных крыс время появления окрашивания составило $3,59 \pm 0,3$ минуты (68,3% от базового значения), что существенно меньше, чем $5,25 \pm 0,3$ минуты (100%) у интактных животных.

Среди опытных животных с аллоксановым диабетом, получавших настой сбора «Хушкгура», время окрашивания увеличилось до $4,45 \pm 0,3$ минут (84,7%). Животные, получавшие настой сбора «Арфазетин», показали увеличение

времени до $4,07 \pm 0,3$ минут (77,5%), что указывает на меньшую эффективность по сравнению с настоем «Хушкгура».

Таблица 5.9. - Результаты изучения мембраностабилизирующего действия сбора «Хушкгура» при экспериментальном диабете (АД)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Время появления окрашивания	
		мин.	%
Интактные – дистил. вода, 5 мл/кг	8	$5,25 \pm 0,3$	100
Контрольные –АД + дистил. вода, 5 мл/кг	10	$3,59 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$	68,3
Опытные- АД + настой «Хушкгура», 5 мл/кг	10	$4,45 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	84,7
Опытные- АД+ настой «Афазетин», 5 мл/кг	10	$4,07 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	77,5
p		$< 0,05$	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с интактной группой; p_2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, предварительное введение фитопрепаратов «Хушкгура» и «Арфазетин» достоверно снижало повышенную проницаемость кожных капилляров под действием ксилола, свидетельствуя о наличии у этих препаратов выраженного противовоспалительного эффекта.

5.1.9. Изучение седативного действия сбора «Хушкгура»

Исследование седативного эффекта фитокомплекса "Хушкгура" проводилось на непородистых крысах обоего пола с массой тела от 200 до 220 грамм. Для определения наличия седативных свойств "Хушкгура" анализировалось его воздействие на продолжительность вынужденного плавания (с использованием теста вынужденного плавания) и эффект индуцирования бокового положения у испытуемых животных.

Животные для эксперимента были распределены на три группы. Контрольная группа получала внутрижелудочное введение дистиллированной воды в объеме 5 мл на кг массы тела. Первая экспериментальная группа подвергалась внутрижелудочному введению настоя фитокомплекса "Хушкгура"

в дозировке 5 мл на кг массы тела. Вторая экспериментальная группа получала внутрижелудочно настой успокоительного травяного сбора, также в объеме 5 мл на кг массы. Введение настоев производилось с использованием атравматичного зонда за 60 минут до начала экспериментальных испытаний.

Результаты экспериментального исследования продемонстрировали следующие данные по продолжительности плавания крыс. В контрольной группе средняя продолжительность плавания составила $42,3 \pm 3,8$ минуты. В группе, получавшей внутрижелудочно настой "Хушкгура", показатели практически не отличались от контрольной и равнялись $41,7 \pm 3,0$ минуты ($p > 0,05$). Однако у животных, которым вводили настой успокоительного сбора в объеме 5 мл на кг массы, наблюдалось значительное уменьшение времени плавания на 31,4%, что составило $25,9 \pm 3,5$ минут (таблица 5.10).

Таблица 5.10. - Изучение седативного действия настоя сбора «Хушкгура» при принудительном плавании

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Продолжительность плавания, мин
Контрольные – дистил. вода, 5 мл/кг	8	$42,3 \pm 3,8$
Опытные - настой «Хушкгура», 5 мл/кг	8	$41,7 \pm 3,0$ $p_1 > 0,05$
Опытные - настой успокоительного сбора, 5 мл/кг	8	$25,9 \pm 3,5$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
p		$< 0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с контрольной группой; p_2 - при сравнении с опытной группой с Хушкгура (по U-критерию Манна-Уитни)

Одним из ключевых параметров, используемых для оценки седативного действия растительного сбора в экспериментах на животных, является наблюдение за продолжительностью «бокового положения».

В исследовании был оценён рефлекс переворачивания у крыс различных групп. В контрольной (интактной) группе рефлекс переворачивания был

отрицательным, и животные находились в боковом положении в среднем $0,2\pm 0,5$ секунды. У крыс опытной группы, получавших настой «Хушкгура» в дозировке 5 мл/кг массы тела, продолжительность бокового положения незначительно увеличилась, составив $0,9\pm 0,5$ секунды.

Животные, получавшие настой сбора с успокоительным эффектом в качестве препарата для сравнения, показали намного длительное время нахождения в боковом положении, которое составило $14,7\pm 0,6$ секунд, что свидетельствует о положительном результате теста на седативное действие (таблица 5.11).

Таблица 5.11. - Изучение седативного действия настоя сбора «Хушкгура» на рефлекс переворачивания (righting reflex)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Продолжительность бокового положения, сек
Контрольные – дистил. вода, 5 мл/кг	8	$0,2\pm 0,5$
Опытные - настой «Хушкгура», 5 мл/кг	8	$0,9\pm 0,5$ $p_1 > 0,05$
Опытные - настой успокоительного сбора, 5 мл/кг	8	$14,7\pm 0,6$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
p		$< 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с контрольной группой; p_2 - при сравнении с опытной группой с Хушкгура (по U-критерию Манна-Уитни)

Итак, полученные в ходе проведенных экспериментов при помощи теста принудительного плавания у животных и бокового положения при рефлексе поворачивания показывают отрицательные результаты, что доказывают отсутствие у сбора «Хушкгура» седативного действия.

5.1.10. Исследования гепатозащитного действия сбора «Хушкгура»

Ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия при метаболическом синдроме выступают ключевыми факторами риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В лечении НАЖБП наряду с традиционными методами широко применяются гепатопротекторы, которые

способствуют восстановлению функций печени. В современной гепатологии активно используются как синтетические, так и препараты растительного происхождения. Преимущество растительных гепатопротекторов заключается в их низкой токсичности и широком спектре терапевтического действия. Это обуславливает актуальность создания и изучения новых гепатопротекторов растительного происхождения, что остается важной задачей современной фармакологии и гепатологии.

Исследования гепатопротекторного действия проводились на белых нелинейных крысах обоего пола, весом 180-220 грамм. Модель токсического гепатита воспроизводилась путем подкожного введения четыреххлористого углерода (CCl₄) в 50%-ном растворе оливкового масла в дозе 2 мл/кг массы животных в течение одного месяца. Для подготовки настоя из сбора «Хушкгура» использовались стандарты Государственной фармакопеи (ГФ XI издание, ГФ РФ XIII издание), согласно которым сбор готовился в соотношении 1:10. Настой вводили животным внутрижелудочно в дозировке 5 мл/кг массы. В качестве контроля использовали известный растительный гепатопротектор Legalon® 70 (производства Rottapharm-Madaus, Италия). Дозировка контрольного препарата составляла 100 мг/кг массы животных, который также вводился внутрижелудочно на 5%-ном растворе крахмала [4].

Токсический гепатит, индуцированный четыреххлористым углеродом (CCl₄), проявляется развитием гепатоцеллюлярного некроза и гистиолимфоцитарной инфильтрацией. Патогенез этого заболевания тесно связан с повреждением гепатоцитов под воздействием токсичных метаболитов CCl₄.

В рамках исследования гепатопротекторной активности растительного сбора оценка проводилась на основе его воздействия на биохимические показатели. В рамках изучения гепатопротекторной активности растительного сбора анализировались его эффекты на биохимические параметры организма. Основными критериями оценки служили изменения в активности таких ферментов, как АлАТ, АсАТ и ЩФ. В дополнение, изучались колебания уровней билирубина, общего белка и креатинина в сыворотке крови.

В исследовании участвовали белые нелинейные крысы, разделённые на четыре серии по 10 особей в каждой:

1. *Интактная группа*: животные в этой группе принимали только дистиллированную воду в объеме 5 мл на кг массы тела внутривенно, выступая в роли базового стандарта для сравнения с другими группами.

2. *Контрольная группа с токсическим гепатитом*: в этой группе животным был индуцирован токсический гепатит, и они получали ту же дозу дистиллированной воды, что и интактная группа (5 мл/кг массы), без какого-либо лечения.

3. *Экспериментальная группа с токсическим гепатитом*: животные этой группы также страдали от индуцированного токсического гепатита, но в дополнение к этому они получали настой сбора «Хушкгура» в той же дозировке 5 мл на кг массы тела, что позволяло изучить гепатопротекторные свойства этого растительного сбора.

4. *Контрольная группа с токсическим гепатитом, леченная Легалон*: животные этой группы получали Легалон в дозе 100 мг/кг массы тела. Эта группа служила для сравнения эффективности изучаемого настоя с установленным гепатопротектором.

У контрольных животных с токсическим гепатитом, вызванным введением CCl₄, наблюдалось значительное увеличение активности ключевых ферментов переаминирования: АлАТ и АсАТ, а также щелочной фосфатазы. Эти изменения подтверждают повреждающее действие CCl₄ на печеночные клетки. Так, активность АлАТ у животных с токсическим гепатитом увеличилась в три раза и составила 109±0,6 Ед/л, в сравнении с 32±0,6 Ед/л у интактных крыс. Схожее увеличение было замечено для АсАТ, которая достигла 63±0,5 Ед/л по сравнению с 44±0,6 Ед/л у интактных животных. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови также возросла, составив 132±0,6 Ед/л против 92±0,7 Ед/л у интактных животных.

Внутрижелудочное введение настоя сбора «Хушкгура» в течение одного месяца привело к статистически значимому снижению активности

аланинаминотрансферазы (АлАТ) до $49 \pm 0,2$ Ед/л ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалось достоверное снижение активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ), которая уменьшилась до $60 \pm 0,5$ Ед/л, и щелочной фосфатазы (ЩФ), значения которой составили $126 \pm 0,4$ Ед/л ($p < 0,05$). (таблица 5.12).

Препарат Легалон, введенный в дозе 100 мг/кг массы животных, также продемонстрировал эффективное действие на активность цитолитических ферментов печени. Однако, несмотря на его положительное влияние, Легалон уступает по эффективности сбору «Хушкгура».

Таблица 5.12. - Изучение гепатопротекторного действия сбора «Хушкгура» на модели токсического гепатита

Серия опытов и дозы на кг массы	ферментативная активность		
	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	Щелочная фосфатаза, Ед/л
Интактные: дистил. вода, 5 мл/кг 100%	$32 \pm 0,4$	$44 \pm 0,6$	$92 \pm 0,7$
Контрольные: гепатит + дистил. вода, 5 мл/кг	$109 \pm 0,6$ $p_1 < 0,001$	$63 \pm 0,6$ $p_1 < 0,05$	$132 \pm 0,7$ $p_1 < 0,05$
Опытные: гепатит + настой «Хушкгура», 5 мл/кг	$49 \pm 0,2$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	$60 \pm 0,5$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$126 \pm 0,4$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Опытные: гепатит + легалон, 100 мг/кг	$38 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	$48 \pm 0,5$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$100 \pm 0,5$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
p	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с интактной группой; p_2 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

У животных контрольной группы, подвергшихся воздействию СС14, наблюдалось снижение содержания общего белка до $51 \pm 0,4$ г/л, что значительно ниже по сравнению с уровнем у интактных крыс, где данный показатель составлял $72 \pm 0,6$ г/л. Содержание мочевины и остаточного азота у крыс интактной группы оставалось в пределах нормы на протяжении всего эксперимента, составляя $6,5 \pm 0,6$ ммоль/л и $24,1 \pm 0,9$ мг/% соответственно. Однако у животных с токсическим гепатитом СС14 наблюдалось повышение этих показателей: концентрация мочевины увеличилась до $8,8 \pm 0,6$ ммоль/л, а остаточного азота — до $30,4 \pm 0,6$ мг/% (таблица 5.13).

Таблица 5.13. - Изучение гепатопротекторного действия сбора «Хушкгура» на модели токсического гепатита

Серия опытов и дозы на кг массы	Показатели белкового, азотистого и пигментного обмена				
	Общий белок г/л	Мочевина (ммоль/л)	Остаточный азот (мг%)	Креатинин (мкмоль/л)	Билирубин (мкмоль/л)
Интактные дистил. вода, 5 мл/кг 100%	72±0,6	6,5±0,6	24,1±0,9	70,8±0,7	17,3±0,6
Контрольные: гепатит + дистил.вода, 5 мл/кг	51±0,4 p ₁ <0,05	8,8±0,6 p ₁ <0,05	30,4±0,6 p ₁ <0,05	35,5±0,6 p ₁ <0,01	39,6±0,6 p ₁ <0,001
Опытные гепатит + настой «Хушкгура» 5 мл/кг	60±0,6 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	4,1±0,6 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	28,9±0,6 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	48,3±0,6 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	25,2±0,6 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Опытные: гепатит + легалон, 100мг/кг	69±0,5 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	7,2±0,6 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	28,7±0,4 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	64,6±0,5 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	29,2±0,4 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - при сравнении с интактной группой; p₂ - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

В контрольной группе, где животные подвергались воздействию токсического СС14, содержание креатинина составило 35,5±0,3 мкмоль/л, что значительно ниже, чем у интактных животных (70,8±0,7 мкмоль/л). Также у контрольной группы наблюдалось значительное увеличение концентрации билирубина до 39,6±0,3 мкмоль/л по сравнению с 17,5±0,3 мкмоль/л у интактных животных.

Животные, получавшие настой сбора «Хушкгура» в течение 30 дней, показали заметное улучшение показателей. Содержание общего белка достоверно увеличилось до 60±0,6 г/л. Кроме того, произошло снижение уровней мочевины и остаточного азота до 4,1±0,3 ммоль/л и 28,9±0,3 мг/% соответственно.

У животных, получавших настой сбора, наблюдалось повышение уровня креатинина до 48,3±0,6 мкмоль/л, что статистически значимо превышает показатели контрольной группы (p<0,001). Однако, содержание общего

билирубина значительно уменьшилось почти в два раза до $25,2 \pm 0,6$ мкмоль/л, в сравнении с контрольной группой, где он составлял $39,6 \pm 0,6$ мкмоль/л.

Полученные результаты экспериментальных исследований демонстрируют, что при токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом (CCl₄), сбор «Хушкгура» эффективно снижает цитолиз гепатоцитов и устраняет гиперферментемию. Использование сбора значимо ($p < 0,05$) снижает активность ферментов АлАТ и АсАТ, улучшает холестатическую функцию печени и уменьшает активность ЩФ. Также он нормализует белковый и пигментный обмен.

Благодаря наличию в составе флавоноидов, органических кислот и витаминов, особенно аскорбиновой кислоты, «Хушкгура» проявляет широкий спектр фармакологических действий, включая желчегонное, гипополипидемическое, гипогликемическое и антиоксидантное действия, что было продемонстрировано в ходе эксперимента. Механизм гепатопротекторного действия этого сбора заключается в снижении процессов жировой дистрофии и защите гепатоцитов от повреждений, вызванных процессами липидной перекисидации под воздействием биологически активных веществ (БАВ).

Сопоставимые результаты с препаратом сравнения «Леганол» подтверждают высокую гепатопротекторную активность сбора «Хушкгура», что делает его перспективным для дальнейшего изучения и использования в клинической практике.

5.1.11. Исследование влияния сбора «Хушкгура» на антитоксическую и экскреторную функцию печени

Печень играет ключевую роль в обезвреживании токсических веществ как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Детоксикация в печени осуществляется через ряд метаболических трансформаций, включая окислительно-восстановительные реакции, гидролиз и конъюгацию. Эти процессы способствуют не только переработке и выводу токсинов, но и их неактивации. Кроме метаболической активности, печень также участвует в

фагоцитозе различных микроорганизмов и их токсинов. Это становится возможным благодаря активации функции ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) печени. Особую роль в этом процессе играют купферовские клетки - специализированные макрофаги печени, которые не только фагоцитируют микроорганизмы, но также очищают кровь от эндотоксинов кишечной микрофлоры.

В ходе экспериментальных исследований было изучено влияние настоя сбора «Хушкгура» на антитоксическую и экскреторную функции печени, поврежденной токсическим гепатитом, индуцированным четыреххлористым углеродом (CCl₄). Для оценки эффективности действия сбора на антитоксическую функцию использовалась этаминоловая проба. Этот метод позволяет оценить способность печени детоксифицировать определенные вещества путем наблюдения за изменениями в метаболизме этаминола. Аналогично, экскреторная функция печени оценивалась с использованием бромсульфалеиновой (БСФ) пробы, которая измеряет способность печени экскретировать бромсульфалеин из крови.

Бромсульфалеиновая проба (БСФ), введенная в клиническую практику S.M. Rosenthal и E.C. White в 1925 году, остается одним из ключевых функциональных методов для оценки состояния печени. Проба особенно информативна для диагностики жировой дистрофии печени без признаков цирроза и может давать положительные результаты при токсических гепатитах, вызванных лекарственными средствами, протекающих без желтухи. Методика пробы заключается в парентеральном введении бромсульфалеина, который поглощается гепатоцитами и затем экскретируется с желчью. Концентрация бромсульфалеина в крови мониторится через 15 и 30 минут после введения, что позволяет оценить экскреторную функцию печени.

В рамках нашего исследования животные были разделены на четыре серии по 10 особей в каждой:

1. Интактная группа: Животные получали дистиллированную воду в дозе 5 мл/кг массы.

2. Контрольная группа с токсическим гепатитом CCl₄: Животные подвергались действию CCl₄, без последующего лечения.

3. Экспериментальная группа с токсическим гепатитом CCl₄: Животные лечились настоем сбора «Хушкгура» в дозе 5 мл/кг массы.

4. Контрольная группа с токсическим гепатитом CCl₄, леченная Легалонем: Животные получали гепатопротектор растительного происхождения Легалон в дозе 100 мг/кг массы.

Исследование показало, что у интактных животных средняя продолжительность этаминалового сна составляет 94,2±1,3 минуты. Однако у животных с токсическим гепатитом, вызванным четыреххлористым углеродом (CCl₄), этот показатель значительно увеличился и составил 129,3±1,8 минуты, что свидетельствует о замедлении метаболических процессов в печени. При лечении настоем сбора «Хушкгура», наблюдалось значительное улучшение печеночной функции, выраженное в сокращении продолжительности этаминалового сна до 99,1±1,4 минуты, что практически соответствует норме у здоровых животных (таблица 5.14).

Таблица 5.14. - Изучение влияния сбора «Хушкгура» на антитоксическую функцию печени на модели токсического гепатита (CCl₄)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Этаминаловая проба	
		мин.	%
Интактные – дистил.вода, 5 мл/кг	10	94,2±1,3	100
Контрольные –гепатит CCl ₄ + дистил. вода, 5 мл/кг	10	123,9±1,8 p ₁ <0,01	68,3
Опытные - гепатит CCl ₄ + настой «Хушкгура», 5 мл/кг	10	99,1±1,4 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	84,7
Опытные - гепатит CCl ₄ + «Легалон», 100 мг/кг	10	96,8±1,3 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	77,5
p		<0,05	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по N-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - при сравнении с интактной группой; p₂ - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Аналогичные результаты были получены при лечении гепатопротектором Легалон. Под его действием продолжительность барбитуратного сна сократилась до $96,8 \pm 1,3$ минуты по сравнению с $123,9 \pm 1,8$ минутами у нелеченных животных. При токсическом гепатите CCl_4 нарушается экскреторная функции печени. Изучаемый лекарственный сбор оказывает также положительное действие на экскреторную функцию печени. У животных с токсическим гепатитом, которые не получали лечения, содержание бромсульфалеина через 15 минут после введения составляет $12,5 \pm 0,3$ мг%, и остается повышенным через 30 минут, достигая $13,3 \pm 0,4$ мг%. Это сравнительно выше, чем у интактных крыс, у которых через 15 минут содержание бромсульфалеина составляет $10,2 \pm 0,3$ мг%, а через 30 минут снижается до $5,6 \pm 0,4$ мг% (таблица 5.15).

Таблица 5.15. - Изучение влияния сбора «Хушкгура» на экскреторную функцию печени на модели токсического гепатита (CCl_4)

Серия опытов и дозы на кг массы	n	Бромсульфалеиновая проба (мг/%)		p1
		15 мин	45 мин	
Интактные – дистил.вода, 5 мл/кг	10	$10,2 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,4$	$<0,001$
Контрольные –гепатит CCl_4 + дистил. вода 5 мл/кг	10	$12,5 \pm 0,3$	$13,3 \pm 0,4$	$>0,05$
Опытные- гепатит CCl_4 + настой «Хушкгура» 5 мл/кг	10	$10,4 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,4$	$<0,05$
Опытные- гепатит CCl_4 + Легалон 100 мг/кг	10	$10,7 \pm 0,3$	$8,9 \pm 0,4$	$<0,05$
p2		$<0,05$	$<0,01$	

Примечание: p1 – статистическая значимость изменения показателей в динамике (по Т-критерию Вилкоксона); p2 - статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса)

В исследовании наблюдалось полное восстановление экскреторной функции печени у животных с токсическим гепатитом CCl_4 , которые получали лечение настоем сбора «Хушкгура». Замеры концентрации бромсульфалеина показали значительное улучшение: если через 15 минут после введения концентрация составила $10,4 \pm 0,4$ мг%, то через 45 минут она снизилась до $8,5 \pm 0,4$ мг%.

Аналогичные результаты были получены при использовании гепатопротектора Легалон. У крыс с экспериментальным гепатитом CCl₄, леченных Легалоном, концентрация бромсульфалеина через 15 минут составила $10,7 \pm 0,3$ мг% по сравнению с $12,5 \pm 0,3$ мг% у нелеченных крыс. Через 30 минут показатель снизился до $8,9 \pm 0,4$ мг%, что близко к нормальным значениям у интактных крыс.

Исследования показали, что токсический гепатит, вызванный четыреххлористым углеродом (CCl₄), приводит к значительному ухудшению антитоксической и экскреторной функций печени. Однако, было установлено, что сбор «Хушкгура» не только оказывает гепатопротекторное действие, но и способствует нормализации указанных функций печени. Эти результаты подчеркивают клиническую значимость применения сбора «Хушкгура» в комплексной терапии метаболического синдрома, где важно восстановление функций печени.

5.2. Результаты фармакологических исследований сбора «Хушкгура»

5.2.1. Местно-раздражающее и аллергизирующее действие сбора «Хушкгура»

Для определения местно-раздражающего и аллергизирующего действия сбора «Хушкгура» были использованы стандартизированные методики, включая кожные аппликации и конъюнктивальную пробу. Эти методы позволяют оценить потенциальное раздражающее воздействие сбора на кожу и слизистые оболочки. Сенсibiliзирующее (аллергическое) действие сбора оценивалось также по изменению показателей крови, в частности, по количеству эозинофилов и базофилов, которые являются маркерами аллергической реакции.

Изучение местно-раздражающего и аллергенного воздействия фитопрепарата "Хушкгура" проводилось с использованием двух видов лабораторных животных: 30 белых крыс обоего пола весом 220-250 граммов и

25 кроликов-альбиносов обоего пола с массой тела 2-3 кг. Животные были поделены на три группы для испытаний. Контрольная группа получала аппликации дистиллированной воды на участки кожи, очищенные от шерсти, и на видимые слизистые оболочки. Первая экспериментальная группа подвергалась воздействию настоя "Хушкгура", разведенного в соотношении 1:10, который применялся на кожу и слизистые оболочки носа и глаз. Вторая экспериментальная группа получала аналогичное применение настоя "Хушкгура", но в более концентрированном виде — разведении 1:1.

При использовании настоя фитокомплекса "Хушкгура" в различных концентрациях на кожу лабораторных животных в течение 30 дней не было зафиксировано значимых патологических изменений кожных покровов. Температура кожи у всех групп животных, включая контрольную и опытные, оставалась в пределах нормальных физиологических значений. Отсутствие признаков, таких как шелушение, покраснение, отек, наличие ссадин или волдырей, указывает на отсутствие местно-раздражающего и аллергического воздействия данного фитопрепарата. Кожа в области нанесения настоя сохраняла свою эластичность и мягкость, что свидетельствует об отсутствии негативного воздействия на кожные покровы.

В рамках исследования была проведена конъюнктивальная проба на экспериментальных животных, включая крыс и кроликов, для оценки местно-раздражающего и аллергизирующего действия настоя сбора «Хушкгура». Для этого внутренний угол конъюнктивального мешка глаза животных аккуратно оттягивали, закапывали препарат, а затем на протяжении одной минуты прижимали слезноносовый канал, чтобы минимизировать естественное вымывание препарата.

Наблюдения за состоянием животных продолжались в течение 30 дней. За этот период признаки раздражения или аллергической реакции, такие как отек, гиперемия век, слезотечение или гнойное выделение, не были

обнаружены. Состояние век, склеры, роговицы и ширина зрачка у опытных животных оставались в норме и не отличались от показателей контрольной группы животных (таблица 5.16).

Таблица 5.16. - Результаты местно-раздражающего действия настоя сбора «Хушкгура» в дозе (1:10) и (1:1) у животных

Состояние кожных покровов и видимых слизистых	Степень изменения	
	Крысы	Кролики
Температура	37,1 ⁰ С	36,8 ⁰ С
Цвет кожи	Нормальный	Нормальный
Тургор	Без изменений	Без изменений
Гиперемия	Отсутствует	Отсутствует
Отек	Отсутствует	Отсутствует
Ссадины	Нет	Нет
Волдыри	Нет	Нет
Эритема	Нет	Нет
Наличие пузырьков	Нет	Нет
При нанесении на конъюнктиву		
Состояние зрачков	В норме	В норме
Гиперемия конъюнктивы	Отсутствует	Отсутствует
Отек век	Отсутствует	Отсутствует
Слезотечение	Нет	Нет
Гнойное выделение	Нет	Нет
Птоз	Нет	Нет
При нанесении в носовую полость		
Насморк	Нет	Нет
Чихание	Нет	Нет
Отек	Отсутствует	Отсутствует
Слизистые выделения	Отсутствуют	Отсутствуют
Гнойные выделения	Отсутствуют	Отсутствуют

Регулярное введение настоя фитокомплекса "Хушкгура" в носовую полость животных в течение месяца не привело к появлению признаков местного раздражения или аллергической реакции, таких как, насморк, чихание, отек, кровотечение или наличие слизистых и гнойных выделений. Эти результаты подтверждают отсутствие негативного воздействия настоя на слизистую оболочку носа.

Для оценки потенциального аллергизирующего действия сбора «Хушкгура» были проведены исследования, включающие количественное определение эозинофилов и базофилов в периферической крови. Настой сбора вводили внутривентрикулярно белым крысам и кроликам в течение одного месяца. Результаты исследования показывают, что содержание эозинофилов и базофилов оставалось в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения. Это свидетельствует о том, что сбор «Хушкгура» не вызывает изменений в уровне этих клеток, что могло бы указывать на развитие аллергической реакции.

5.2.2. Показатели острой токсичности сбора «Хушкгура»

Оценка острой токсичности является критически важным этапом в доклинических исследованиях лекарственных средств. Острая токсичность определяется как проявление токсических эффектов после однократного введения препарата в организм. Исследование острой токсичности проводилось в строгом соответствии с «Методическими указаниями по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» (Р.У. Хабриев, 2005).

В рамках острого эксперимента были определены переносимые, токсические и летальные дозы сбора «Хушкгура», а также его классификация по соответствующему классу токсичности. Эксперименты проводились на базе ЦНИЛ ГОУ «Таджикский государственный университет имени Абуали ибни Сино». Животные, включая белых беспородных мышей и кроликов породы «шиншилла» и «бабочки», содержались в соответствии с действующими санитарными правилами. Они получали стандартную диету с свободным доступом к воде и пище. Все подопытные животные были рандомизированно распределены на 27 групп по 10 особей, в каждой группе содержалось по 5 самок и 5 самцов. Острую токсичность изучали методом внутривентрикулярного и внутрибрюшинного введения препарата, что позволило оценить его воздействие при различных способах введения.

Для исследования острой токсичности сбора «Хушкгура» был приготовлен настой в соотношении 1:10, согласно установленным требованиям. Настой вводили лабораторным животным двумя способами: внутривентриально, используя атравматический зонд, и внутривентриально, в различных дозировках.

Все животные находились под строгим наблюдением в течение двух недель. Наблюдение за животными проводилось ежедневно, дважды в день - утром и вечером. Основными критериями наблюдения были выявление возможной гибели животных, регистрация изменений в общем состоянии и анализ их поведения.

В ходе эксперимента было изучено воздействие настоя сбора «Хушкгура» на белых мышах при его внутривентриальном введении. Настой вводили в дозах 5, 10, и 15 мл/кг массы тела животного. Экспериментальные данные показали, что в этих дозировках настой не оказывал токсического эффекта.

Для доз до 30 мл/кг массы, ввод настоя проводился дробно, с интервалом каждые 30 минут, учитывая максимальный объём однократного внутривентриального введения для одной мыши, который составляет 0,5 мл (таблица 5.17).

Таблица 5.17. - Показатели токсичности сбора «Хушкгура» в острых опытах на белых мышах (внутривентриально)

Группа животных	Доза, мл/кг	Число животных			Летальность, %	LD ₅₀ мл/кг	LD ₁₀₀ мл/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие			
Дист. вода	5	10	0	10	0	Не определяется	
«Хушкгура»	5;10;15	10	0	10	0	Не определяется	

В рамках исследования острой токсичности настоя сбора «Хушкгура» был учтён максимально допустимый однократный объём введения растительного сбора. Эксперименты проводились на мышах, которым вводили сбор внутривентриально в дозах до 20 мл/кг массы; кроликам до 25 мл/кг массы.

Результаты показали, что даже при максимальных дозах до 20 -25 мл/кг, настой сбора «Хушкгура» не приводил к смертельным случаям у мышей и кроликах (таблица 5.18 и 5.19).

Таблица 5.18. - Показатели токсичности сбора «Хушкгура» в острых опытах на белых мышах (внутрибрюшинно)

Группа животных	Доза мл/кг	Число животных			Летальность, %	LD ₅₀ мл/кг	LD ₁₀₀ мг/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие			
Дист. вода	5	10	0	10	0	Не определяется	
«Хушкгура»	2, 5; 5; 10; 20	10	0	10	0	Не определяется	

Таблица 5.19. - Показатели токсичности сбора «Хушкгура» в острых опытах на кроликах (внутрижелудочно)

Группа животных	Доза мл/кг	Число животных			Летальность, %	LD ₅₀ мл/кг	LD ₁₀₀ мг/кг
		Общее	Погибшие	Выжившие			
Дист. вода	5	10	0	10	0	Не определяется	
«Хушкгура»	5; 10; 15; 20; 25	10	0	10	0	Не определяется	

По результатам наших экспериментов, проведенных на двух видах лабораторных животных, настой сбора «Хушкгура» демонстрирует отсутствие токсического эффекта. Животные после введения препарата сохраняли высокую подвижность, активно проявляли интерес к пище, а температура их кожных покровов оставалась в нормальных пределах. Смертельные исходы среди подопытных животных не отмечались.

Эти данные свидетельствуют о безопасности настоя сбора «Хушкгура» при использовании в испытанных дозах и условиях.

5.2.3. Результаты изучения хронической токсичности сбора «Хушкгура»

Исследование хронической токсичности сбора «Хушкгура» было выполнено с использованием двух видов лабораторных животных: белых беспородных крыс и кроликов пород «шиншилла» и «бабочка» обоего пола. Группы животных были организованы по половому признаку, в каждой группе содержалось по 16 особей, включая по 8 самок и 8 самцов. Настой сбора вводили внутривентрикулярно: крысам через зонд, а кроликам через рот (*per os*) с использованием одноразовых шприцев. Дозировка настоя составляла 5 мл/кг телесной массы, что соответствует фармакологически эффективной дозе, а также в двойной дозе — 10 мл/кг телесной массы. Обе дозы вводились ежедневно, однократно в течение четырех месяцев. В течение всего периода исследования за животными велось ежедневное наблюдение. Основные критерии наблюдения включали регистрацию летальных исходов, поведенческих реакций, общего состояния и внешнего вида животных.

Животные для эксперимента были разделены на три группы. Первая группа — контрольная, получала ежедневно внутривентрикулярное введение физиологического раствора в объеме 5 мл на кг массы тела. Вторая и третья группы — опытные, где животные ежедневно получали внутривентрикулярное введение настоя "Хушкгура". Дозировка для второй группы составляла 5 мл на кг массы тела, а для третьей — 10 мл на кг массы.

Для оценки токсичности препарата были использованы следующие тесты:

1. Интегральные тесты
2. Биохимические методы исследования
3. Гематологические методы исследования
4. Патоморфологические методы исследования

Интегральные тесты включают в себе мониторинг общего наблюдения за поведением животных, появлением симптомов интоксикации, регистрируется количество выпитой и выделенной жидкости и вес животных.

При наблюдении крыс в течение 4-х месяцев в условиях вивария, подопытные животные оставались подвижными, активно подходили к пище, температура кожи была нормальной. Дыхание, состояние шерстного покрова, кожи и слизистых оболочек соответствовали норме. Двигательная активность не изменялась, не было установлено нарушений рефлексов. Симптомы интоксикации отсутствовали. Поведение крыс и кроликов опытных групп не отличалось от поведения здоровых (интактных групп).

Один из ключевых критериев в изучении хронической токсичности настоя сбора «Хушкгура» заключался в мониторинге изменений веса лабораторных животных. В течение четырехмесячного периода экспериментальных исследований все животные подвергались регулярному взвешиванию в конце каждой недели. Для удобства анализа и представления результатов, в итоговой таблице был указан ежемесячный прирост веса животных.

Как показывают данные экспериментальных исследований, при изучении хронической токсичности у крыс и у кроликов, получавших в течение 4-х месяцев настой сбора «Хушкгура» в дозах 5и 10 мл/кг массы, отмечается положительная динамика прироста веса во всех исследуемых сериях. Необходимо подчеркнуть, что показатели веса животных не отличаются от соответствующих показателей у интактной группе животных, что доказывает

отсутствия негативного влияния изучаемого сбора на динамику веса (таблица 5.20).

Таблица 5.20. - Динамика веса экспериментальных животных в хроническом эксперименте

Серия опытов	Средний вес в граммах					
	Физиол. раст., 5 мл		Сбор «Хушкгура», 5 мл/кг		Сбор «Хушкгура», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Исходный вес	210,0±1,9	2376,0±21,8	220,0±0,6	2360,0±21,8	229,0±35,4	2390,0±21,8
1 мес	220,0±1,8	2423,0±21,8	225,0±8,6	2376,0±21,8	236,0±6,3	2423,0±21,8
2 мес.	235,0±1,8	2493,0±21,8	230,0±12,0	2490,0±21,8	241,0±16,4	2476,0±21,8
3 мес.	247,0±1,8	2576,0±21,8	239,0±16,4	2511,0±21,8	247,0±16,4	2499,0±21,8
4 мес.	252,0±1,8	2636,0±21,8	251,0±16,4	2641,0±21,8	249,0±16,4	2507,0±21,8
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

В рамках хронического эксперимента было проведено изучение влияния сбора «Хушкгура» на мочевыделительную функцию почек у крыс и кроликов. Основными показателями для анализа служили суточный объем выпитой воды и реакция (pH) мочи животных в течение четырех месяцев (таблица 5.21).

Таблица 5.21. - Суточный объём воды, выпитой экспериментальными животными в хроническом эксперименте

Серия опытов	Объем выпитой воды за сутки, мл					
	Физиол. раст., 5 мл		Сбор «Хушкгура», 5 мл/кг		Сбор «Хушкгура», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Исходный показатель	10,8±0,9	236,0±1,8	10,0±0,6	246,0±1,8	11,0±0,4	239,0±1,8
1 мес	11,5±0,8	243,0±1,8	12,0±0,6	239,0±1,8	12,1±0,3	248,0±1,8
2 мес.	12,0±0,8	253,0±1,8	13,0±0,6	259,0±1,8	13,2±0,6	251,0±1,8
3 мес.	11,2±0,8	257,0±1,8	19,0±0,4	251,0±1,8	13,9±0,4	247,0±1,8
4 мес.	12,7±0,8	266,0±1,8	20,0±0,4	263,0±1,8	14,7±0,4	257,0±1,8
p	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменений показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

В ходе эксперимента было измерено количество воды, выпитой за сутки, у контрольных групп животных, которым внутривентрикулярно вводили физиологический раствор в дозе 5 мл/кг массы. У крыс суточное потребление воды колебалось от $10,8 \pm 0,9$ мл до $12,7 \pm 0,9$ мл, в то время как у кроликов этот показатель составил от $236,0 \pm 1,8$ мл до $266,0 \pm 1,8$ мл.

В опытных группах, которые получали настой сбора «Хушкгура» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг, наблюдалось незначительное увеличение потребления воды (таблица 5.22).

Таблица 5.22. - Результаты изучения реакции (рН) мочи экспериментальных животных в хроническом эксперименте

Серия опытов	Реакция (рН) мочи					
	Физиол-й раствор, 5 мл		Сбор «Хушкгура», 5 мл/кг		Сбор «Хушкгура», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Исходный показатель	$5,1 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,4$
3 мес	$5,2 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,4$
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость изменения показателей в динамике (по Т-критерию Вилкоксона)

В рамках эксперимента была изучена реакция мочи (рН) у нелинейных крыс и кроликов на начальном этапе и через три месяца после ежедневного внутривентрикулярного введения настоя сбора «Хушкгура». Настой вводили в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы. рН мочи измеряли с помощью рН-метрии. На начальном этапе эксперимента рН мочи у контрольных крыс составил $5,1 \pm 0,4$, а в конце исследования – $5,2 \pm 0,4$. У экспериментальных животных, получавших настой в дозе 5 мл/кг, рН мочи у крыс и кроликов оказался немного выше – $5,4 \pm 0,4$ и $6,8 \pm 0,4$ соответственно, оставаясь в пределах слабокислой реакции. В группе, получавшей настой в дозе 10 мл/кг, рН мочи у крыс составил $5,2 \pm 0,4$, а у кроликов – $6,7 \pm 0,4$.

Таким образом, настой сбора «Хушкгура», введенный внутривентрикулярно нелинейным крысам и кроликам в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг, при длительном

применении не оказывает отрицательного влияния на мочевыделительную систему экспериментальных животных. Реакция мочи (рН) у животных как контрольной, так и опытных групп, получавших разные дозы настоя сбора «Хушкгура», остаётся в диапазоне от слабокислой - у крыс, до нейтральной - у кроликов, не отличаясь во всех сериях опыта.

При изучении выживаемости экспериментальных животных в хроническом эксперименте, в серии интактных животных выживаемость белых нелинейных крыс был равен 98,6%, т.е. из 15 крыс выжило 14 животных, а у кроликов во все сроки эксперимента выживаемость составило 100% (таблица 5.23).

Таблица 5.23. - Выживаемость экспериментальных животных в хроническом эксперименте

Сроки исследования	Выживаемость (количество)					
	физиол. раст., 5 мл		Сбор «Хушкгура», 5 мл/кг		Сбор «Хушкгура», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Исходный показатель	15	15	15	15	15	15
1 мес	15	15	15	14	15	15
2 мес.	15	15	15	14	15	14
3 мес.	15	15	15	14	15	14
4 мес.	14	15	15	14	15	14
выживаемость	98,5%	100%	100%	98,5%	100%	98,5%

Примечание: % от исходного количества животных

В контрольной группе, которая получала внутрижелудочно настой "Хушкгура" в дозировке 5 мл на кг массы тела, показатель выживаемости среди крыс был 100% на протяжении всего эксперимента. Среди кроликов этой же группы выживаемость составила 98,5%, при этом из 15 особей выжили 14.

В группе животных, которым вводили настой «Хушкгура» внутрижелудочно в дозе 10 мл на кг массы, наблюдалась стопроцентная выживаемость среди крыс до конца эксперимента. Среди кроликов, получавших аналогичные дозы фитосбора, показатель выживаемости также составил 98,5%.

Биохимические методы исследования. Для оценки токсичности изучаемого сбора в хроническом эксперименте, т.е. при длительном применении настоя сбора «Хушкгура», было проведено исследование его воздействия на функции печени. С этой целью определяли показатели активности ферментов переаминирования, такие как АЛАТ, АСАТ и ЩФ, содержание билирубина, мочевины и холестерина в сыворотке крови. Дополнительно оценивали состояние белковообразовательной функции печени по содержанию общего белка. Как показатель интенсивности углеводного обмена определяли содержание сахара в сыворотке крови у экспериментальных животных.

В ходе исследования активности ферментов АЛАТ, АсАТ и ЩФ у животных, которым внутривенно вводили настой сбора «Хушкгура» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг, не было обнаружено значимых отличий от контрольной группы (таблица 5.24).

Таблица 5.24. - Биохимические показатели крови при хроническом эксперименте

Биохимические показатели крови	Серии животных					
	Физиол-й раствор, 5 мл		Сбор «Хушкгура», 5 мл/кг		Сбор «Хушкгура», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Общий белок, г/л	70±0,6	72±0,6	72±0,6	77±0,6	73±0,6	77±0,6
Билирубин,(мкмоль/л)	12,9±0,6	12,7±0,6	12,8±0,6	14,1±0,6	11,5±0,6	14,9±0,6
Общий холестерин, ммоль/л	1,5±0,4	1,5±0,4	1,4±0,4	1,3±0,4	1,7±0,4	1,6±0,4
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,4	4,6±0,4	4,5±0,4	4,4±0,4	4,1±0,4	4,0±0,4
АЛАТ, Ед/л	33±0,4	36±0,4	32±0,4	2±0,4	31±0,4	33±0,4
АСАТ,Ед/л	47± 0,6	48± 0,6	44± 0,6	47± 0,6	44± 0,6	47± 0,6
Щелочная фосфатаза, Ед/л	93 ± 0,7	90 ± 0,7	92 ± 0,7	89 ± 0,7	91 ± 0,7	88 ± 0,7
Мочевина (ммоль/л)	6,3±0,6	6,1±0,6	6,4±0,6	6,0±0,6	6,3±0,6	6,0±0,6

Примечание: $p > 0,05$ – при сравнении между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

В течение всего эксперимента уровень билирубина в сыворотке крови как у крыс, так и у кроликов оставался стабильным, колеблясь в пределах от $11,5 \pm 0,6$ мкмоль/л до $14,1 \pm 0,4$ мкмоль/л. Концентрация холестерина и глюкозы у животных, получавших настои в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг, также находилась в нормальных пределах, составляя соответственно $1,5 \pm 0,4$ ммоль/л и $4,5 \pm 0,4$ ммоль/л.

В рамках хронического эксперимента оценивалось воздействие настоя фитоконцентрации "Хушкгура" на белковый и азотистый обмен у белых нелинейных крыс и кроликов. Животные получали в течение четырех месяцев настои в дозировках 5 и 10 мл на кг массы тела. Для оценки степени влияния препарата на указанные метаболические процессы определяли показатели содержания общего белка и мочевины в сыворотке крови. Животные получали настои в дозах 5 и 10 мл/кг массы. За период исследования наблюдалось незначительное увеличение содержания общего белка: у крыс с $70 \pm 0,6$ г/л до $73 \pm 0,6$ г/л, а у кроликов с $72 \pm 0,6$ г/л до $77 \pm 0,6$ г/л. Концентрация мочевины осталась стабильной на протяжении всего эксперимента, в среднем составляя $6,2 \pm 0,6$ ммоль/л.

Результаты проведенных исследований подтверждают отсутствие токсического воздействия настоя сбора «Хушкгура» на липидный, белковый и углеводный обмен при его ежедневном длительном применении в дозах 5 и 10 мл/кг массы тела лабораторных животных на протяжении четырех месяцев.

Гематологические методы исследования. С целью выявления возможного гематотоксического действия настоя сбора «Хушкгура» при его длительном применении в течение четырех месяцев, была проанализирована картина периферической крови животных. В рамках оценки было определено содержание эритроцитов и гемоглобина, а также проведен анализ лейкоцитарной формулы и уровень СОЭ.

Содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и других форменных элементов периферической крови не отличались во всех сериях эксперимента и соответствовали показателям нормы (таблица 5.25).

Таблица 5.25. - Гематологические показатели крови при хроническом эксперименте

Форменные элементы крови	Серии животных					
	Физиол. раст., 5 мл		Сбор «Хушкгура», 5 мл/кг		Сбор «Хушкгура», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Эритроциты 10^{12} /л	4,3±0,8	4,6±0,08	4,4±0,08	4,5±0,08	4,5±0,08	4,6±0,08
Гемоглобин г/л	135±2,3	140±2,3	134±2,3	141±2,3	139±2,3	145±2,3
Лейкоциты 10^9 /л	5,0±0,3	5,1±0,3	4,9±0,3	5,3±0,3	5,1±0,3	5,5±0,3
Лимфоциты	37,2±1,1	38,5±1,1	37,9±1,1	39,4±1,1	36,5±1,1	38,8±1,1
Эозинофилы, %	1,2±0,2	1,5±0,2	1,1±0,2	1,3±0,2	1,0±0,2	1,1±0,2
Базофилы %	0,3±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04
Моноциты %	4,1±0,2	4,5±0,2	4,3±0,2	4,7±0,2	4,3±0,2	4,8±0,2
Нейтрофилы палочкоядерные	2,54±0,2	3,11±0,2	2,25±0,2	3,25±0,2	2,39±0,2	3,25±0,2
Сегментоядерные	39,7±1,46	38,5±1,46	40,8±1,46	41,8±1,46	47,1±1,46	48,3±1,46
СОЭ мм/час	3,3±0,4	3,2±0,4	3,5±0,4	3,7±0,4	3,3±0,4	3,5±0,4

Примечание: $p > 0,05$ – при сравнении между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

В ходе проведённых экспериментальных исследований было выявлено, что систематическое ежедневное введение настоя травяного сбора "Хушкгура" в количестве 5 мл/кг и 10 мл/кг телесной массы животных не оказывает негативного воздействия на гематологические параметры периферической крови крыс и кроликов на протяжении всего периода исследования. Данные результаты подтверждают отсутствие гематотоксических эффектов данных дозировок настоя сбора "Хушкгура".

Патологоанатомические исследования. Измерение массы внутренних органов и расчет их массовых коэффициентов относительно массы тела являются стандартной процедурой при оценке токсических эффектов препарата в доклинических исследованиях. Массовый коэффициент служит интегральным показателем состояния внутренних органов и позволяет выявить потенциальный орган-мишень для исследуемого сбора.

Взвешивание внутренних органов выполнялось на электронных весах сразу после их извлечения во время necropsии, чтобы предотвратить их высыхание. Парные органы взвешивались вместе.

В результате визуального осмотра внутренних органов после продолжительного применения внутрижелудочного введения настоя сбора "Хушкгура" не было выявлено каких-либо патологических изменений в таких органах, как печень, легкие, почки, селезенка и сердце. Видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета, без каких-либо признаков кровоизлияния или петихий. Осмотр органов грудной и брюшной полости также не показал наличия каких-либо аномалий или отклонений.

Результаты взвешивания и массовые коэффициенты внутренних органов нелинейных крыс и кроликов, которые получали настой сбора «Хушкгура» в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы тела на протяжении четырех месяцев, показывают, что эти показатели не отличаются от показателей контрольных групп. Аналогичные результаты наблюдались у кроликов, где массовый коэффициент внутренних органов соответствовал нормативным значениям во всех сериях эксперимента.

Таблица 5.26. - Массовые коэффициенты внутренних органов при хроническом эксперименте

Форменные элементы крови	Серии животных					
	Физиол-й раствор, 5 мл		Сбор «Хушкгура», 5 мл/кг		Сбор «Хушкгура», 10 мл/кг	
	крысы	кролики	крысы	кролики	крысы	кролики
Печень	31,3±1,5	108,2±3,5	37,1±1,5	111,2±3,5	38,7±1,5	117,2±3,5
Почки	4,38±0,65	8,38±0,65	4,88±0,65	8,68±0,65	4,99±0,65	8,99±0,65
Легкие	5,01±0,2	12,49±0,65	5,67±0,2	13,49±0,65	5,76±0,2	14,23±0,65
Селезенка	4,02±0,1	6,79±0,65	4,12±0,1	7,01±0,65	4,87±0,1	7,09±0,65
Сердце	4,14±0,2	8,62±0,65	4,56±0,2	8,85±0,65	4,93±0,2	8,93±0,65

Примечание: $p > 0,05$ – при сравнении между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

На основе полученных данных экспериментов можно сделать вывод, что настой сбора «Хушкгура» не оказывает токсического воздействия на функциональное состояние внутренних органов.

5.2.4. Результаты изучения репродуктивной токсичности сбора «Хушкгура»

Репродуктивную токсичность настоя сбора «Хушкгура» изучали в соответствии с общепринятой методикой, описанной в "Методических указаниях по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию" (Фармакологический комитет, Москва, 1996). Внутрижелудочное введение сбора проводилось в дозе 5 мл/кг. Исследование направлено на анализ влияния сбора на генеративную функцию лабораторных животных, что включает оценку его потенциального воздействия на сперматогенез и оогенез, а также на плодовитость и половое поведение животных.

Эксперименты были проведены на половозрелых белых беспородных крысах обоего пола с массой тела 185-200 грамм. Животные были разделены на три группы: интактные, контрольные и опытные. Каждая группа состояла из 15 самцов и 30 самок, которые содержались в идентичных условиях. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду внутрижелудочно в дозе 5 мл/кг массы. В опытной группе настоем сбора «Хушкгура» также вводили внутрижелудочно в той же дозе: самцам в течение 48 дней, а самкам — 15 дней перед спариванием. Для спаривания самок подсаживали к самцам в соотношении 2:1 на срок двух астральных циклов (10 дней).

Критерии оценки воздействия настоя травяного сбора «Хушкгура» на репродуктивную функцию самок крыс включали несколько ключевых показателей. Во-первых, анализировали индекс фертильности, который отражает процент успешно оплодотворённых самок от общего числа спаренных. Во-вторых, учитывалось общее количество родившихся крысят, что позволяет оценить результативность репродуктивного процесса. Также анализировалось среднее количество крысят на одну самку, случаи материнской смертности, преждевременных родов и некоторые другие показатели.

Индекс фертильности рассчитывали по формуле (ИФ):

$$\text{ИФ} = \frac{\text{Количество беременных самок}}{\text{Число подсаженных самок}} \times 100$$

В течение эксперимента, при внутрижелудочном введении настоя сбора «Хушкгура» в дозировке 5 мл на кг массы тела (самцам на протяжении 48 дней, а самкам — 15 дней), не было зафиксировано снижения прироста массы тела, аномалий в поведении или случаев гибели животных. Кроме того, индекс фертильности оказался статистически не различим между всеми экспериментальными группами (таблица 5.27).

Таблица 5.27. - Исследование влияния настоя сбора «Хушкгура» на плодовитость белых крыс

Серии опытов	Общее число спаренных крыс-самок	Число забеременевших самок	Индекс фертильности
Интактные	30	29	96,7%
Контрольные	30	30	100%
Опытные	30	29	96,7%
p			>0,05

Примечание: p>0,05 – при сравнении между группами

У экспериментальных самок крыс, которым вводили настой травяного сбора «Хушкгура» в дозировке 5 мл/кг массы тела внутрижелудочно, беременность наступила в 29 случаях из 30 (96,7%).

Для оценки воздействия настоя сбора «Хушкгура» на процесс внутриутробного развития плодов использовались следующие критерии. В качестве индикаторов антенатального воздействия и потенциальных повреждающих факторов в постнатальном периоде развития рассматривались: перинатальная смертность, средний вес живых плодов, общее количество крупных плодов, средний рост новорожденных крысят. Также учитывались такие показатели, как наличие подкожных геморрагий у новорожденных, внешние аномалии развития и признаки внутриутробной задержки развития и роста плодов (таблица 5.28).

Таблица 5.28. - Влияние сбора «Хушкгура» на репродуктивную функцию и внутриутробный рост плода

Показатели	Серия опытов и дозы в мл/кг массы		p
	Физиол-й раствор 5 мл	«Хушкгура» 5 мл	
Показатели репродуктивности			
Общее число спаренных крыс самок	30	30	
Число (и %) забеременевших самок	29 (96,7%)	29 (96,7%)	>0,05*
Общее число родившихся крысят	174 (100%)	180 (110,3%)	>0,05*
Среднее число крысят на 1 крысу- матку	6 (100%)	7 (116,6%)	>0,05**
Материнская смертность	0	0	
Преждевременные роды	0	0	
Переношенная беременность	0	0	
Наличие патологических выделений из половых путей	0	0	
Показатели физического развития плодов			
Средний вес живых плодов	4,95±0,02	5,03±0,02	>0,05
на 4-ый день	7,69 ± 0,82	7,24 ± 0,70	>0,05
на 7-ой день	12,21 ± 1,23	12,98 ± 1,13	>0,05
на 14-ый день	28,33 ± 1,11	27,91 ± 2,12	>0,05
на 21-ый день	31,14 ± 2,16	32,12 ± 1,15	>0,05
Средний рост новорожденных крысят	4,5±0,03	5,73±0,02	>0,05
Средняя длина хвоста	1,2±0,03	1,7±0,03	>0,05
Общее число крупных плодов	4 (2,3%)	3 (1,7%)	>0,05**
Число крысят с подкожной геморрагией	не отмечались	не отмечались	
Внешние аномалии развития	0	0	
Внутриутробная задержка развития роста плода	0	0	
День отлипания ушной раковины	4,1 ± 0,2	4,0 ± 0,2	>0,05
День появления первичного волосяного покрова	5,8 ± 0,3	5,6 ± 0,3	>0,05
День прорезывания резцов	10,4 ± 0,3	11,4 ± 0,3	>0,05
Выживаемость крысят (21 день)	174 (100%)	180 (100%)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни); *по критерию χ^2 ; **по точному критерию Фишера

Все беременные самки из экспериментальной группы, получавшие настой травяного сбора «Хушкгура», успешно родили здоровых потомков. Количество родившихся крысят в этой группе в среднем на 10,3% превышало показатель контрольной группы. Среднее количество крысят на одну крысу-матку в экспериментальной группе составило 7, что на 16,6% больше по сравнению с контрольной группой, где это число составило 6. Выживаемость крысят в течение первых 21 дня жизни в экспериментальной группе оказалась сопоставимой с контрольной, достигнув 110,3% от контрольного уровня, который составлял 100%.

Регулярное взвешивание крысят на 4-й, 7-й, 14-й и 21-й сутки после рождения показало, что в экспериментальных группах масса тела потомства была стабильной и статистически не различалась. Средний вес живых плодов в экспериментальной серии составил $5,03 \pm 0,02$ грамма, что на 10,1% выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель был $4,95 \pm 0,2$ грамма. Также было отмечено, что средний рост новорождённых крысят в экспериментальной группе достигал $5,73 \pm 0,02$ см, превышая показатель контрольной группы ($4,5 \pm 0,03$ см).

Важно подчеркнуть, что другие аспекты физического развития экспериментальных животных в исследуемых группах оставались на уровне физиологических норм и не демонстрировали значимых отличий. Отсутствие внешних аномалий развития и признаков внутриутробной задержки роста плодов как в экспериментальной, так и в контрольной серии подтверждает безопасность применения настоя сбора «Хушкгура» в отношении влияния на рост и развитие потомства на ранних этапах их жизни.

Исследование скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов включало оценку следующих параметров: переворачивание на плоскости на 2-й день, эмоционально-двигательное поведение и реакцию на избегание обрыва на 6-й день, а также переворачивание в свободном падении на 20-й день как показатель тонкой координации движений. Результаты показали, что изученные показатели не имеют статистически значимых отличий от

контрольной группы, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния исследуемого настоя на развитие этих рефлексов у животных (таблица 5.29).

Таблица 5.29. - Изучение влияния сбора «Хушкгура» на скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов

Показатели	Серия опытов и дозы в мл/кг массы		р
	Физиол-й раствор 5 мл/кг	«Хушкгура» 5 мл /кг	
Переворачивание на плоскости	2,9±0,3	2,5±0,2	>0,05
Отрицательный геотаксис	52,3±3,7	54,6±7,1	>0,05
Избегание обрыва, сек	6,1±0,4	7,2±0,5	>0,05
Маятниковый рефлекс, сек	8,2±0,4	7,3±0,3	>0,05
Реакция на акустический стимул, сек	14,4±1,1	15,1±1,2	>0,05
Зрачковый рефлекс	+	+	
Мышечная сила	104,8±13,1	106,8±15,6	>0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

В ходе исследования репродуктивной токсичности настоя сбора «Хушкгура» не было зафиксировано случаев материнской смертности, преждевременных родов, переносимой беременности или других признаков, указывающих на отрицательное воздействие препарата на беременных самок или процесс репродуктивности.

Заключение. Показатели физического развития потомства, динамика нарастания массы тела, выживаемость и скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов у экспериментальных животных соответствовали показателям контрольной группы. Эти данные подтверждают отсутствие негативного воздействия настоя сбора «Хушкгура» на генеративную функцию животных.

5.2.5. Исследование настоя сбора «Хушкгура» на возможности проявления эмбриотоксического и тератогенного эффекта

Эмбрион в период созревания, особенно в фазе закладки органов, чрезвычайно чувствителен к воздействию лекарственных средств, которые могут приводить к врожденным дефектам развития, самопроизвольным выкидышам и смертельным исходам. Эмбриотоксическое и тератогенное действие лекарственных средств зависит от их химической структуры, способности проникать через тканевые барьеры, в том числе через плацентарный барьер, а также от органа-мишени фармакологического эффекта, дозировки, длительности воздействия и других факторов. Одним из основных критериев при проведении доклинических исследований является оценка эмбриотоксичности и тератогенности изучаемых лекарственных препаратов.

Эмбриотоксическое действие и тератогенность настоя сбора «Хушкгура» были изучены согласно общепринятой методике (Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию. Москва, Фармакологический комитет, 1996).

Исследование проводилось с участием 60 белых нелинейных самок крыс, которым с начала беременности и в течение 19 дней внутрижелудочно вводили настой травяного сбора «Хушкгура» в дозировках 5 мл/кг и 10 мл/кг массы тела. Этот период охватывал ключевые этапы развития эмбриона: имплантацию, плацентацию, органогенез и внутриутробный рост. В контрольной группе самкам вводили физиологический раствор в тех же объемах.

Результаты экспериментов демонстрируют, что настой травяного сбора «Хушкгура», применяемый в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы тела в течение 19 суток, не проявлял эмбриотоксических, тератогенных или иных негативных воздействий на внутриутробное развитие плодов (таблица 5.30).

Визуальный осмотр новорожденных крысят от экспериментальных самок крыс не выявил признаков аномального развития органов опорно-

двигательного аппарата, глаз, носа, ушей и других наружных органов. Также не было обнаружено признаков опухолевых образований на видимых слизистых оболочках, кожных покровах. Параметры здоровья этих крысят полностью соответствовали показателям крысят из контрольной группы интактных животных.

Таблица 5.30. - Изучение эмбриотоксичности и тератогенности сбора «Хушкгура»

Аномалии развития	Физ. раствор 5 мл/кг	«Хушкгура» 5 мл/кг	«Хушкгура» 10 мл/кг
Недоразвитие плода	Отсутствует	Отсутствует	Не имеется
Кожных покровов	Не отмечался	Отсутствует	Отсутствует
Слизистых оболочек	Не выявлено	Не отмечался	Не отмечался
Лапок	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Ушных раковин	Не выявлено	Не выявлено	Отсутствует
Глаз	Отсутствует	Отсутствует	Не отмечался
Носа	Отсутствует	Не имеется	Отсутствует

Таким образом, результаты экспериментов подтверждают благоприятное воздействие настоя травяного сбора «Хушкгура» на рост и развитие плода. При ежедневном внутрижелудочном введении настоя в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы тела было установлено, что он не оказывает отрицательного воздействия на плодовитость и репродуктивные функции беременных самок крыс. Кроме того, не наблюдалось эмбриотоксических или тератогенных эффектов, свидетельствующих о вредном воздействии на развитие эмбрионов.

ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СБОРОВ «МАРАНКХУЧ», «ЧОРДОРУ» И «ХУШКГУРА»

Нами проведено всестороннее фармакологическое изучение сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура», созданных на основе лекарственных растений Таджикистана.

Гиполипидемическое действие сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» изучали на модели экспериментального ожирения у крыс с гиперхолестериновой диетой в течение одного месяца. Для оценки состояния липидного обмена в сыворотке крови крыс учитывали их влияние на содержание общего холестерина, триглицеридов, хиломикронов, фосфолипидов и липопротеидов разной плотности (ЛПНП, ЛПВП).

Экспериментально вызванное ожирение у крыс привело к значительным нарушениям в обмене липидов и липопротеидов. Это проявилось в увеличении уровней холестерина ($2,4 \pm 0,1$ ммоль/л против $1,5 \pm 0,4$ ммоль/л у интактных животных), триглицеридов ($3,2 \pm 0,2$ ммоль/л против $1,6 \pm 0,5$ ммоль/л у интактных крыс) и хиломикронов ($48,2 \pm 0,4$ мг% против $29,4 \pm 0,4$ мг% у здоровых крыс). Что касается липопротеидов, то уровень липопротеидов низкой плотности также повышался ($4,8 \pm 0,6$ ммоль/л против $3,5 \pm 0,6$ ммоль/л у интактных крыс), а содержание липопротеидов высокой плотности понижалось до $22,1 \pm 0,7$ ммоль/л, против $52,3 \pm 0,7$ ммоль/л у интактных животных. Также у контрольных животных с экспериментальным ожирением наблюдалось значительное снижение уровня фосфолипидов, которое оказалось почти в два раза меньше по сравнению с интактными особями — $0,48 \pm 0,4$ ммоль/л против $0,99 \pm 0,01$ ммоль/л у здоровых животных.

В процессе одномесячного лечения настоями сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» наблюдалось значительное улучшение показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс. Во всех опытных группах лабораторных животных с экспериментальным ожирением, получавших эти

настой, было достоверно ($p < 0,001$) зафиксировано снижение повышенных уровней холестерина и триглицеридов. Кроме того, содержание хиломикронов и липопротеидов низкой плотности в крови полностью нормализовалось.

В ходе исследования было установлено, что лечение настоем «Маранкхуч» приводило к снижению уровня холестерина до $1,8 \pm 0,3$ ммоль/л, настоем «Чордору» - до $2,2 \pm 0,4$ ммоль/л, а настоем «Хушкгура» - до $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л. В контрольной группе, не получавшей лечение, уровень холестерина составлял $2,4 \pm 0,6$ ммоль/л. Также было отмечено значительное снижение содержания триглицеридов, хиломикронов и липопротеидов низкой плотности во всех леченных группах ($p < 0,001$).

Содержание атерогенных липопротеидов заметно уменьшилось в сравнении с контрольной группой, особенно при лечении настоем «Маранкхуч», который оказался более эффективен по сравнению с настоями «Чордору» и «Хушкгура». Помимо этого, содержание антиатерогенных липопротеидов, включая липопротеиды высокой плотности и фосфолипиды, достоверно повышалось в опытных группах, наибольший прирост отмечен при использовании настоя «Маранкхуч» ($P < 0,001$).

Итоги проведенных исследований демонстрируют, что фитосборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» проявляют значимое гиполипидемическое воздействие. Эти лекарственные композиции эффективно способствуют коррекции нарушенных показателей липидного и липопротеинового обменов, что особенно актуально в контексте экспериментально воспроизведённого ожирения. Гиполипидемическое действие изучаемых сборов обусловлено наличием в их составе биологически активных веществ, включая полифенолы, флаваноиды и эфирные масла, которые обладают широким спектром фармакологических эффектов.

В результате исследований было установлено, что настоем сбора «Маранкхуч» демонстрирует более выраженное гиполипидемическое действие по сравнению с настоями сборов «Чордору» и «Хушкгура». Кроме того,

отмечается, что лекарственные сборы по эффективности гипополидемического действия превосходят известный сбор «Арфазетин».

Было установлено, что настои сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» оказывают эффективное сахароснижающее действие при различных формах гипергликемии, включая экстрапанкреатическую, адреналиновую гипергликемию, а также на модели аллоксанового диабета и экспериментального ожирения с применением гиперхолестериновой диеты.

В ходе сравнительного изучения влияния этих сборов на углеводный обмен при экстрапанкреатической гипергликемии было показано, что после сахарной нагрузки настои «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» способствуют предотвращению развития гипергликемии, улучшая толерантность к глюкозе у экспериментальных животных.

В экспериментах по изучению гипогликемического действия на модели адреналиновой гипергликемии было установлено, что настои сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» в дозе 5 мл/кг массы эффективно уменьшали гипергликемическое действие адреналина гидрохлорида в 1,5-2 раза по сравнению с интактными животными.

Также подтверждено наличие гипогликемического действия настоев на модели экспериментального ожирения и аллоксанового диабета у крыс. Это проявлялось в достоверном снижении концентрации глюкозы и гликозилированного гемоглобина в сыворотке крови на протяжении всего периода исследования ($P > 0,05$).

Экспериментально подтверждено наличие гипогликемического действия у настоев сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» на различных моделях сахарного диабета. Из них сбор «Маранкхуч» показал наибольшую эффективность, превосходя остальные сборы и сравнительный препарат арфазетин.

Гипогликемическое действие настоев обусловлено наличием в их составе значительного количества биоактивных компонентов, таких как флавоноиды, эфирные масла, органические кислоты и витамины. Эти компоненты

способствуют усиленному окислению глюкозы в тканях, что ведет к её утилизации и снижению уровня глюкозы в крови (Трумпе Т.Е., 2002; Кутовая А.М. и др., 2017). Вполне возможно, что биологически активные вещества (БАВ), содержащиеся в составе сборов способствуют регенерирующему действию бета клеток островков Лангерганса и увеличивают синтез инсулина.

Экспериментально полученные результаты позволяют рекомендовать сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» в комплексном лечении метаболического синдрома и его отдельных компонентов – инсулинорезистентности и сахарного диабета.

Антиоксидантное действие сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» было изучено на модели экспериментального ожирения у крыс с применением гиперхолестериновой диеты. Для оценки антиоксидантного эффекта этих растительных сборов исследовали уровни малонового диальдегида, который является показателем перекисного окисления липидов, концентрацию фермента антиоксидантной защиты - супероксиддисмутазы (СОД).

В ходе эксперимента на модели ожирения у крыс было установлено одновременное повышение содержания МДА и снижение активности фермента СОД, что играет важную роль в развитии сосудистых осложнений при метаболическом синдроме. Лечение настоями сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» в дозе 5 мл/кг массы тела на протяжении 30 суток привело к нормализации показателей антиоксидантной системы у животных с экспериментальным ожирением. Среди протестированных сборов «Хушкгура» показал наибольшую эффективность, превосходя антиоксидантное действие сборов «Маранкхуч», «Чордору» и даже известного сбора «Арфазетин».

При изучении антиоксидантного действия растительных сборов выявлена следующая закономерность:

Настой сбора «Хушкгура» > настой сбора «Чордору» > настой сбора «Маранкхуч» > настой сбора «Арфазетин».

Можно с уверенностью утверждать, что растительные сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» обладают широким спектром фармакологических эффектов благодаря биологически активным веществам, содержащимся в их химическом составе. Антиоксидантное действие этих сборов связано с наличием таких флавоноидов, как рутин, кверцетин и гиперозид. По данным литературы, антиоксидантная активность этих флавоноидов превосходит активность витаминов и каротиноидов (Куркин В.А., Правдивцева О.Е., 2007; Chaloupka R. et al., 2009).

При исследовании влияния сахарного диабета на развитие сосудистых осложнений особое внимание уделяется изменениям в системе свертывания крови, поскольку именно эти изменения играют важную роль в патогенезе осложнений. В связи с этим мы провели анализ воздействия рассматриваемых фитосборов на активность свертывающей системы крови на модели экспериментального аллоксанового диабета. Эта модель характеризуется гиперкоагуляцией, развитие которой тесно связано с гиперлипидемией и повышением уровня гликемии в крови.

В ходе лечения настоями сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» в дозе 5 мл/кг массы тела у крыс экспериментальной группы достоверно ($p < 0,05$) удлинялось время кровотечения по методу Дюку. Также были отмечены нормализация уровня тромбоцитов, снижение протромбинового индекса и концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Помимо этого, происходило укорочение протромбинового времени и времени рекальцификации плазмы, что приближало данные показатели к значениям интактной группы животных.

Настой сбора «Арфазетин», применяемый в той же дозировке, также оказывал аналогичное воздействие на коагуляционную систему. Однако, по эффективности он уступал всем трем изучаемым сборам.

Исследования показали, что настои сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура», применяемые в дозе 5 мл/кг массы, оказывают корректирующее действие на активность свертывающей системы у крыс с аллоксановым

диабетом, устраняя гиперкоагуляцию, которая часто наблюдается при экспериментальном сахарном диабете.

Наличие гипокоагулирующего действия у этих сборов представляет собой ценный фармакологический эффект, который дополняет другие полезные свойства сборов и способствует профилактике поздних осложнений сахарного диабета, таких как макро- и микроангиопатии.

Влияние настоев сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» на функции печени изучалось на экспериментальной модели токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом (CCl₄). Эксперименты показали, что применение данных сборов в дозе 5 мл/кг массы тела эффективно снижает разрушение печеночных клеток, гиперферментемию, достоверно ($P < 0,01$) уменьшает активность ферментов АлАТ и АсАТ, а также улучшает холестатическую функцию печени, снижая активность щелочной фосфатазы. Кроме того, настои нормализуют белковый и пигментный обмен и улучшают биохимические показатели функционального состояния печени, которые нарушены при CCl₄-индуцированном токсическом гепатите. Полученные данные подтверждают гепатопротекторную активность изучаемых сборов, которая сопоставима с эффектом известного гепатопротектора Леганола.

Согласно литературным данным, механизм гепатопротекторного действия растительных сборов является комплексным и включает антиоксидантные, гиполипидемические, сахароснижающие и желчегонные эффекты. Эти эффекты реализуются за счёт наличия биоактивных веществ (БАВ), которые оказывают разнообразное влияние на функцию печени. Флаваноиды, такие как диосмин, изокверцетин и кверцетин, а также полифенолы и другие фенольные соединения, такие как кемпферол, содержащиеся в настоях исследуемых сборов, способствуют уменьшению разрушения клеточных мембран, вызванного перекисным окислением липидов. Они увеличивают содержание антиоксидантов в гепатоцитах, предотвращают образование свободных радикалов, защищают эндоплазматический ретикулум гепатоцитов, нормализуют и повышают уровень цитохрома P450, усиливают

элиминацию ацетальдегида и препятствуют инфильтрации липидов в клетки печени.

Эффективность действия растительных сборов на антитоксическую функцию печени изучали с использованием этаминаловой пробы, а экскреторную функцию - с использованием бромсульфалеиновой (БСФ) пробы. В ходе экспериментов на модели токсического четыреххлористого гепатита CCl_4 было установлено, что у животных в контрольной группе продолжительность барбамилового сна значительно увеличивалась, достигая $129,3 \pm 1,8$ минут по сравнению с $94,2 \pm 1,3$ минутами у интактных животных.

У крыс с экспериментальным гепатитом CCl_4 , которые получали лечение настоями сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура», наблюдалось значительное сокращение продолжительности этаминалового сна, что указывает на полное восстановление антитоксической функции. Подобный эффект был также замечен при использовании гепатопротектора Легалон, что подчеркивает сопоставимую эффективность изучаемых сборов.

Токсический гепатит, вызванный четыреххлористым углеродом (CCl_4), характеризуется нарушением экскреторной функции печени. Исследования показали, что изучаемые растительные сборы оказывают положительное воздействие на эту функцию печени, что подтверждается ускорением времени экскреции бромсульфалеина из крови.

При изучении гепатопротекторной активности растительных сборов выявлена следующая закономерность:

Настой сбора «Чордору» > настой сбора «Маранкхуч» > настой сбора «Хушкгура» > Легалон.

Противовоспалительное (капилляростабилизирующее) действие настоев лекарственных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» изучалось на модели аллоксанового диабета у крыс. В ходе эксперимента было установлено, что у экспериментальных животных, получавших настои указанных сборов, время окрашивания лапки в среднем удлинялось по сравнению с контрольной группой крыс.

Таким образом, предварительное введение фитопрепаратов крысам значительно ($P < 0,01$) снижало повышенную под действием ксилола проницаемость кожных капилляров. Этот результат свидетельствует о наличии капилляростабилизирующего действия у изучаемых сборов.

При изучении капилляростабилизирующего действия растительных сборов выявлена следующая закономерность: настой сбора «Чордору» > настой сбора «Маранкхуч» > настой сбора «Хушкгура» > настой сбора «Арфазетин».

Седативное действие сбора «Маранкхуч» изучалось с использованием теста принудительного плавания (ТПП) и наблюдения за боковым положением животных. В тесте принудительного плавания и при оценке рефлекса поворачивания было выявлено, что сборы «Маранкхуч» и «Чордору» вызывают появление бокового положения, которое не наблюдается у интактных животных. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном седативном действии изучаемых сборов. Это позволяет рекомендовать их использование в комплексной терапии неврозов, неврозоподобных состояний, расстройств сна и других соматических заболеваний, связанных с психоэмоциональным напряжением.

В ходе исследования седативного действия сбора «Хушкгура» использовались тест принудительного плавания (ТПП) и наблюдение за боковым положением животных. Полученные результаты показали отсутствие седативного эффекта у сбора, так как в ходе испытаний не было замечено изменений в поведении животных, характерных для седативного действия.

Седативное действие растительных сборов показала следующую закономерность: настой сбора «Чордору» > настой сбора «Маранкхуч» > настой успокоительного сбора.

Высокая эффективность седативного действия сбора «Чордору» обусловлена присутствием в его составе Melissa лекарственной, богатой биоактивными веществами. Основные компоненты Melissa, такие как, производные гидроксикоричной кислоты, метриловая и розмариновая кислоты, относятся к классу флавоноидов. Розмариновая кислота, как известно из

литературных источников, способна проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать седативное действие.

Кроме того, фенольные соединения Melissa лекарственной могут оказывать антидепрессивное действие, воздействуя на уровни серотонина, норадреналина и дофамина в мозге (Cases J. et al., 2011). Следует отметить, седативное действие изучаемых сборов «Чордору» и «Маранкхуч» может применяться у больных с невротами, артериальной гипертензией и является еще одним аргументом для комплексного лечения метаболического синдрома

ГЛАВА 7. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Метаболический синдром остаётся одним из широко распространённых и социально значимых заболеваний по всему миру. Особенности этого синдрома, включая многокомпонентность, полиэтиологичность и сложный патогенез, делают невозможным создание универсальной стратегии его лечения. Терапевтический подход должен быть многоаспектным, включая коррекцию инсулинорезистентности, регуляцию уровня глюкозы в крови, снижение веса, стеатоза печени, уменьшение количества атерогенных липопротеидов и нормализацию артериального давления. Особенно важно при комплексном лечении метаболического синдрома учитывать взаимодействие между различными лекарственными средствами и потенциальные побочные эффекты. В этом контексте, растительные препараты представляют собой перспективное направление, поскольку они могут оказывать многокомпонентное действие, влияя на несколько патогенетических звеньев метаболического синдрома одновременно. Это делает их особенно ценными для интеграции в комплексные программы лечения. Биологически активные вещества (БАВ) обладают множественными фармакологическими эффектами, что обуславливает широкий спектр действия фитопрепаратов. Это делает их особенно полезными для коррекции обменных нарушений, характерных для метаболического синдрома. Одним из важных преимуществ фитопрепаратов является их мягкое физиологическое действие; они не кумулируют в организме и в большинстве случаев лишены серьезных побочных эффектов, включая аллергические и токсические реакции (Пастушенков Л.В. и др., 2012). Введение фитотерапии в комплексное лечение метаболического синдрома может снизить риск развития осложнений различного генеза и уменьшить потребность в применении синтетических и гормональных препаратов.

Исходя из доступных литературных источников, лекарственные растения, содержащие эфирные масла, полифенолы и другие биологически активные компоненты, проявляют выраженные гиполипидемические, сахароснижающие,

антиоксидантные, гепатопротекторные и противовоспалительные свойства (Мироджов Г.К., 2021; Анварова Ш.С., 2023). Республика Таджикистан, благодаря своим богатым природным ресурсам, обладает значительным потенциалом для исследования лекарственных растений, насыщенных полифенолами и флавоноидами (Нуралиев Ю.Н., 2019; Азонов Дж.А. и др., 2020) Это открывает перспективы для разработки новых фитопрепаратов, которые могут быть включены в арсенал средств для коррекции метаболического синдрома.

В этом контексте мы провели изучение ряда лекарственных растений, являющихся эндемиками Республики Таджикистан: ежевика сизая (*Rubus caesius*), виноград культурный (*Vitis vinifera*), цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.), шиповник Гундского (*Rosa huntica*), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), душица обыкновенная (*Origanum vulgare*), мята перечная (*Mentha piperita*), Melissa лекарственная (*Melissa officinalis* L.) и незрелые плоды винограда культурного (*Vitis vinifera*). Из этих лекарственных растений созданы сборы с условными названиями «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура».

Мы провели всестороннее фармакологическое изучение растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» на различных экспериментальных моделях: модели ожирения с использованием гиперхолестериновой диеты, моделях острой гипергликемии и аллоксанового диабета, и модели токсического гепатита. Эти исследования позволяют оценить потенциал сборов в лечении ключевых компонентов метаболического синдрома.

Ожирение, ключевой компонент метаболического синдрома, было воспроизведено с использованием гиперхолестериновой диеты. Эта диета характеризуется высоким содержанием жиров и считается наиболее адекватной для моделирования ожирения по аналогии с человеческим, обеспечивая этологическую и патогенетическую близость к клиническим условиям. В ходе эксперимента, продолжавшегося 30 суток, животным в течение всего этого

времени вводили в рацион питания холестерин (2,5%), метилурацил (0,12%) и 30% растительное масло, которое предварительно было подвергнуто нагреву до повышенной температуры и последующему охлаждению до комнатной температуры (Хабриев Р.У., 2005). В ходе 30-ти дневного эксперимента наблюдались изменения в динамике веса и морфометрических показателях животных, подвергнутых действию модели ожирения. Ожирение связано с нарушением всех видов обменных процессов, включая развитие инсулинорезистентности, гипергликемии и стеатоза печени различной степени. В связи с этим, были проведены биохимические анализы крови для оценки метаболических нарушений. Результаты биохимических исследований показали, что у животных с экспериментальным ожирением повысилось содержание атерогенных липопротеидов (холестерина, ЛННП, триглицеридов) и увеличилась активность ферментов переаминирования (АлАТ и АсАТ), а также уровень гликемии по сравнению с контрольными группами. Также было отмечено снижение концентрации ЛПВП. В рамках исследования было также изучено гиполипидемическое, антиоксидантное и сахароснижающее действие растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура».

В ходе месячного лечения настоями растительных сборов было достигнуто значительное улучшение показателей нарушенного обмена липидов и липопротеинов. Применение сборов привело к значительному снижению уровней холестерина и триглицеридов ($P < 0,001$), а также к стабилизации уровня хиломикронов и ЛННП. Параллельно было зафиксировано увеличение уровней ЛПВП и фосфолипидов в сыворотке крови до значений, сравнимых с показателями интактной группы животных ($P < 0,05$). При сравнительной оценке, у сбора «Маранкхуч» обнаружен более выраженный гиполипидемический эффект по сравнению с настоями сборов «Чордору» и «Хушкгура». Гиполипидемическое действие изучаемых сборов обусловлено наличием в их составе биологически активных веществ, таких как эфирные масла и фенольные соединения, которые способствуют задержке всасывания холестерина в кишечнике и стимулируют его выведение из организма.

Подтверждение гипополипидемического действия растительных сборов имеет важное значение для профилактики развития поздних осложнений метаболического синдрома, таких, как сердечно-сосудистые заболевания.

Инсулинорезистентность играет ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома и является начальной точкой для развития метаболических нарушений. На ранних стадиях заболевания развивается компенсаторная гиперинсулинемия из-за недостаточного поступления глюкозы в гепатоциты, адипоциты и клетки скелетной мускулатуры. Это приводит к активации процессов липолиза и гликогенолиза, что ведет к стимуляции симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Кроме того, подобные изменения способствуют последующему развитию артериальной гипертензии, гиперкоагуляции, системного воспаления, дисфункции эндотелия и других патологических состояний, составляющих метаболический синдром.

Гипогликемическое действие настоя сбора «Маранкхуч», изученное в тесте толерантности к глюкозе при экстрапанкреатической гипергликемии, превосходит эффекты сборов «Чордору» и «Хушкгура». Стоит отметить, что изучаемые сборы не уступают по сахароснижающему эффекту известному фитопрепарату «Арфазетин». В ходе сравнительного изучения гипогликемического действия данных сборов на модели адреналиновой гипергликемии было установлено, что все тестируемые сборы эффективно предупреждали развитие гипергликемии, вызванной адреналином гидрохлоридом, на 15-й и 45-й минутах исследования.

Опираясь на полученное нами эффективное сахароснижающее действие растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура», мы задались целью продолжить изучение их гипогликемического потенциала на более адекватных моделях сахарного диабета. Для этого были выбраны модели экспериментального ожирения и аллоксанового диабета.

В рамках нашего эксперимента на модели экспериментального ожирения были зафиксированы стойкие нарушения не только липидного, но и углеводного обмена, что проявлялось в виде постоянной гипергликемии и

повышения уровня гликолизированного гемоглобина на протяжении всего периода исследования. Концентрация глюкозы в крови контрольной группы животных на 15-е сутки составила $7,2 \pm 0,3$ ммоль/л, а на 30-е сутки — $7,3 \pm 0,3$ ммоль/л, что на 63,6% и 65,9% выше, чем у интактных животных ($P < 0,01$). В процессе 30-дневного лечения нашими растительными сборами было достигнуто значимое ($P < 0,05$) снижение уровня сахара в крови. Настой сбора «Маранкхуч» снизил достоверно уровень сахара на 45,9%, настоем сбора «Чордору» - на 31,1%, настоем сбора «Хушкгура» - на 17,7%, а настоем сбора «Арфазетин» - на 19,1% (также $P < 0,05$). Анализ полученных данных позволяет выделить среди 3-х изученных нами объектов сбор «Маранкхуч», как наиболее эффективный по сахароснижающему действию. Сбор «Чордору» по этому показателю уступает только «Маранкхуч», но превосходит как «Хушкгура», так и «Арфазетин». В то же время, сбор «Хушкгура» показал несколько меньшую сахароснижающую эффективность по сравнению с «Арфазетином». Кроме снижения уровня гликемии, изучаемые сборы также достоверно ($P < 0,05$) снижали содержание гликолизированного гемоглобина, что подтверждает их потенциал для включения в комплексные программы лечения метаболического синдрома и сахарного диабета.

Аллоксановый диабет является наиболее адекватной экспериментальной моделью сахарного диабета, в связи с чем и воспроизводится у животных для изучения хронической формы гипергликемии, которая характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина. Введение аллоксангидрата в дозе 100 мг/кг массы животного приводит к некрозу клеток поджелудочной железы. Клиническая картина сахарного диабета у крыс развивается уже на 7-е сутки после подкожной инъекции и включает ряд характерных симптомов: снижение массы тела, полиурия, увеличенное потребление воды, выраженная гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, а также активация показателей свертывающей системы крови.

Для изучения гипогликемического действия растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура», мы оценивали их влияние на уровень

глюкозы и гликолизированного гемоглобина в крови экспериментальных и контрольных групп крыс. Концентрацию сахара в крови определяли перед введением аллоксангидрата и на 7-е, 15-е и 30-е сутки после начала лечения настоями указанных сборов. Анализ содержания гликолизированного гемоглобина проводили в конце исследования, на 30-е сутки.

Аллоксановый диабет у лабораторных крыс характеризуется стойкой гипергликемией и повышением уровня гликолизированного гемоглобина, что доказывают результаты экспериментальных исследований. В результате этих данных исследований зафиксировано, что у контрольных животных, которые не получали лечение, уровень гликемии сохранялся на высоком уровне в течение всего периода наблюдения. Конкретно, концентрация глюкозы в крови составляла $12,9 \pm 0,3$ ммоль/л на 7-е сутки, $12,2 \pm 0,3$ ммоль/л на 15-е сутки и не изменялась значимо на 30-ые сутки, оставаясь на уровне $12,2 \pm 0,3$ ммоль/л. В рамках терапии настоем сбора «Маранкхуч» у крыс было зарегистрировано статистически значимое ($P < 0,05$) снижение концентрации сахара в сыворотке крови уже спустя 7 дней, причём его гипогликемический эффект становился более выраженным к 15-му дню. Уровень сахара продолжал снижаться настоем «Маранкхуч» и в конце экспериментов на 30-ые сутки он приближался к показателям здоровых (интактных) животных. Подобное снижение гликемии также наблюдалось у экспериментальных крыс, которым вводили внутрижелудочные настои сборов «Чордору», «Хушкгура» и «Арфазетин» в течение всего периода исследования. Кроме того, в ходе 30-дневной терапии у крыс с аллоксановым диабетом, применение сборов «Маранкхуч», «Чордору», «Хушкгура» и «Арфазетин» способствовало значимому ($p < 0,05$) снижению уровня гликолизированного гемоглобина, который у контрольной группы превышал показатель у здоровых крыс на 177,4%.

В сравнительном аспекте сбор «Маранкхуч» по эффективности превышает гипогликемическое действие сбора «Чордору», «Хушкгура» и «Арфазетин».

Гипогликемическое действие растительных сборов, изученных в наших исследованиях, связано с богатым содержанием флавоноидов, эфирных масел, органических кислот и витаминов (Farag R.S., et al., 1989; Terenina M.V., et al., 2011; Burlakova E.V., et al., 2012). Эти биологически активные вещества играют ключевую роль в регуляции углеводного обмена, способствуя снижению уровня глюкозы в крови. Важная роль в эффективности флавоноидов и полифенолов в снижении уровня сахара в крови подтверждена множеством научных исследований (Азарова О. В., 2012; Червяковский Е.М. и др., 2017).

Механизм гипогликемического влияния лекарственных растений многообразен и остаётся не до конца изученным. Из литературных данных известно, что растения, включённые в сборы с сахароснижающими свойствами, могут способствовать регенерации островков Лангерганса. Также, некоторые из этих растений содержат биологически активные соединения с инсулиноподобным действием (Мазо В.К., и др., 2019; Богданова О.Г. и др., 2020). Например, гликозид мартилин и алкалоид галегин, а также витамины группы В могут стимулировать синтез и высвобождение инсулина В-клетками поджелудочные железы.

В патогенезе поздних осложнений метаболического синдрома ключевую роль играет состояние гемостаза и активность свертывающей системы. Исследования показывают, что изменения в показателях свертываемости крови при сахарном диабете происходят на всех этапах коагуляции (Аметов А.С. и др., 2017; Bone K., et al., 2019). В условиях гипергликемии и дислипидемии, а также при дефиците инсулина, наблюдаются значительные изменения в адгезивной активности тромбоцитов, включая изменения их формы и размеров (Остапенко Д.П. и др., 2023; Adane T. et al., 2021;) Гипергликемия также ассоциируется с повышенной продукцией свободных радикалов, которые, ингибируя активность простаглицлина и увеличивая синтез тромбоксана, способствуют адгезии и агрегации тромбоцитов (Petric G.G. et al., 2014; Xiaoling Lee et al., 2021).

Исследования выявили, что аллоксановый диабет у крыс вызывает гиперкоагуляцию, которая характеризуется ростом уровней РФМК

(растворимые фибрин-мономерные комплексы) и фибриногена. Также наблюдается укорочение времени кровотечения по методу Дюка, увеличение количества тромбоцитов, а также повышение показателей тромбинового времени и времени рекальцификации плазмы. Эти нарушения свидетельствуют о дисфункции свертывающей системы крови у животных.

Применение настоев сборов «Маранкхуч», «Чордору», «Хушкгура» и «Арфазетин» оказало корректирующее воздействие на нарушенную систему гемостаза у крыс с аллоксановым диабетом. На фоне лечения наблюдалось значительное ($P < 0,05$) удлинение времени кровотечения по Дюку, снижение уровня тромбоцитов, фибриногена и концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов. Кроме того, протромбиновый индекс у экспериментальных животных снизился с $160,1 \pm 1,8\%$ у контрольной группы до $90,1 \pm 1,4\%$ у интактных крыс.

Одной из ключевых характеристик фитопрепаратов, рекомендуемых для комплексного лечения метаболического синдрома, является их антиоксидантная активность. Это особенно важно для профилактики поздних осложнений метаболического синдрома, которые часто связаны с оксидативным стрессом, проявляющимся в нарушении баланса между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных систем (Елагина А. А. и др., 2020; Gornas P. et al., 2015; Casas L. et al., 2010). В рамках доклинических исследований мы оценивали антиоксидантный эффект настоев растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору», и «Хушкгура». Критериями для оценки этого эффекта послужили содержание малонового диальдегида (МДА) — конечного продукта перекисного окисления липидов, и активность фермента антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы (СОД).

В ходе исследования было установлено, что при внутрижелудочном введении настоев растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору», и «Хушкгура» в дозировке 5 мл/кг массы тела, у крыс с экспериментальным ожирением, значительно снижается содержание малонового диальдегида (МДА) до уровней $3,90 \pm 0,308$ мкмоль/л, $3,85 \pm 0,8$ мкмоль/л и $3,85 \pm 0,8$ мкмоль/л

соответственно, в сравнении с $5,28 \pm 0,37$ мкмоль/л у контрольной группы ($P < 0,001$). Параллельно наблюдалось увеличение активности фермента антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы (СОД). Сбор «Хушкгура» продемонстрировал наиболее выраженный антиоксидантный эффект среди изученных сборов, что, возможно, объясняется наличием в его составе высоких концентраций аскорбиновой кислоты, флавоноидов (кверцетин, кемпферол, катехин, эпикатехин) и органических кислот (лимонная, винная, янтарная), признанных природными антиоксидантами. Флавоноиды, известные своими антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, способствуют укреплению сосудистых стенок, уменьшая их проницаемость и предотвращая ломкость. Полифенольные соединения, содержащиеся в фитопрепаратах, эффективно взаимодействуют со свободными радикалами, тем самым тормозя процесс липопероксидации (Бобрышев Г.С., и др., 2023). Это способствует утилизации окисленных липидов, что особенно важно для профилактики и лечения метаболического синдрома и связанных с ним осложнений. Благодаря этому, лекарственные растения с антиоксидантной активностью также оказывают значительный панкреопротекторный и гепатопротекторный эффект, что усиливает их практическую значимость в комплексной терапии метаболических нарушений (Нуралиев Ю.Н., 2021). Известно, что флавоноиды, обладая антиоксидантными свойствами, также проявляют значительное противовоспалительное действие, что обусловлено общими механизмами их фармакологической активности (Демешко О. В., 2019). Последние исследования подчеркивают роль острофазовых воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, прокальцитонин, неоптерин, пресепсин и фактор некроза опухоли- α , в патогенезе васкулярных поражений при сахарном диабете (Бабаева А.Р. и др., 2010)

В рамках наших экспериментов было доказано, что растительные сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура», применяемые в моделях фокусного воспаления, демонстрируют высокую эффективность в стабилизации мембран

клеток. Исследования показали, что все три сбора оказывают схожее мембраностабилизирующее воздействие.

Печень является одним из основных органов-мишеней метаболического синдрома. Накопление избыточной массы висцерального жира приводит к увеличению содержания циркулирующих свободных жирных кислот и их поступлению в печень. Это способствует повышению в гепатоцитах синтеза триглицеридов и атерогенных ЛПОНП, а также к снижению уровня антиатерогенных ЛПВП. В результате развивается жировая дистрофия печени, или стеатоз, который часто сопровождается формированием окислительного стресса и воспалительной реакцией, ведущими к стеатогепатиту (Мироджев Г.К., 2022).

Для оценки гепатопротекторного действия и анализа влияния на антитоксическую и экскреторную функцию печени была разработана экспериментальная модель токсического гепатита с использованием четыреххлористого углерода (CCl₄). Этот агент индуцирует токсический гепатит, который морфологически проявляется в форме белковой и жировой дистрофии гепатоцитов. В долгосрочной перспективе это состояние может привести к развитию фиброза и цирроза печени.

Одним из ярких проявлений экспериментального токсического гепатита CCl₄ является повышение активности ферментов переаминирования — АЛАТ и АСАТ. В процессе месячного лечения настоями растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» наблюдалось статистически значимое ($P < 0,001$) снижение активности этих ферментов в три раза по сравнению с контрольной группой крыс с токсическим гепатитом. Соответственно, уровень щелочной фосфатазы также снижался, параллельно восстанавливалась белковообразовательная функция печени, что подтверждалось повышением содержания общего белка. Исследования показали, что сборы эффективно устраняют гипербилирубинемию, снижая содержание билирубина в сыворотке крови почти в три раза. Уменьшение концентрации мочевины и остаточного азота дошло до уровня этих показателей интактных животных, что

свидетельствует о восстановлении функций печени. После лечения концентрация креатинина, которая была повышена у контрольных животных с гепатитом, нормализовалась во всех экспериментальных группах.

Исследования показали, что растительные сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» эффективно защищают печень в условиях токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом. По своей активности они не уступают известному гепатопротектору растительного происхождения Легелон. Особенно выделяется сбор «Чордору», который превосходит по гепатозащитному действию сборы «Маранкхуч» и «Хушкгура».

Литературные данные указывают на сложный механизм гепатопротекторного действия, который включает в себя холеретическое, холекинетическое, антиоксидантное, гиполипидемическое и гипогликемическое действия. Эти эффекты осуществляются благодаря наличию в препаратах биологически активных веществ, которые оказывают многостороннее воздействие на функциональное состояние печени. Флавоноиды, такие как, диосмин, изокверцетин и кверцетин, а также полифенолы и фенольные соединения, включая кемпферол и кверцетин, вносят значительный вклад в защиту клеточных мембран от разрушения, вызванного НАДФН-зависимым процессом липопероксидации. Эти биоактивные соединения увеличивают уровень антиоксидантов в гепатоцитах, тем самым предотвращая образование свободных радикалов и защищая эндоплазматический ретикулум гепатоцитов. Кроме того, они способствуют нормализации и увеличению содержания цитохрома P450, улучшают элиминацию ацетальдегида и предотвращают липидную инфильтрацию в клетки печени.

Наряду с гепатопротекторным действием, настои сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» оказывают нормализующее влияние на антитоксическую и экскреторную функции печени, нарушенные при токсическом гепатите, вызванным четыреххлористым углеродом (CCl₄). Токсический гепатит сопровождается жировой дистрофией гепатоцитов,

ведущей к существенным функциональным нарушениям. Биологически активные вещества, содержащиеся в изучаемых сборах, способствуют уменьшению дистрофических изменений в гепатоцитах, тем самым восстанавливая их нормальное функционирование и способность к детоксикации и экскреции.

Метаболический синдром очень часто сопровождается расстройством настроения, тревогой, раздражительностью (Гулов М.К., 2023; Chandola T., 2006). Возможный механизм их развития связан с нарушением вегетативной нервной системы, нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, нарушением гемостаза, а также наличием неправильного образа жизни (булемия, курение, алкоголь, избыточное потребление жиров и легкоусвояемых углеводов) (Юрьева Э.А. и др., 2020).

Хронический стресс может способствовать развитию метаболического синдрома через несколько механизмов. Он увеличивает симпатическую активность скелетных мышц, что, в свою очередь, может снижать активность липопротеинлипазы - фермента, ответственного за метаболизм липопротеинов. Это приводит к дислипидемии — нарушению уровня липидов в крови. Помимо этого, стресс вызывает повышенный выброс кортизола - гормона, который действует как антагонист инсулина и может способствовать инсулинорезистентности (Мазурина Н.В., Лескова И.В., 2019). В связи с вышеизложенным, актуальным является коррекция не только соматических компонентов метаболического синдрома, но и коррекция эмоционального состояния больных.

На основе проведённых экспериментов с настоями сборов «Маранкхуч» и «Чордору» установлено наличие значительного седативного эффекта, который был измерен с помощью теста принудительного плавания (ТПП) и бокового положения у крыс. Эти сборы не только демонстрируют седативное действие, но и превосходят по эффективности сравнительный успокоительный препарат. В то же время, настой сбора «Хушкгура» не показал седативного действия в тех

же экспериментальных условиях, что свидетельствует об отсутствии такого эффекта у данного растительного сбора.

Механизм седативного действия настоев сборов «Маранкхуч» и «Чордору» обусловлен наличием в их составе таких флавоноидов, как бисапигенин, гиперфорин и адгиперфорин (Никитина А.С. и др., 2018). Гиперфорин известен как ингибитор ряда нейромедиаторов, включая дофамин, норадреналин, серотонин и глутамат. Известно, что растительные седативные средства способствуют снижению процессов возбуждения в центральной нервной системе и усиливают торможение в коре головного мозга благодаря содержанию биологически активных веществ (Харкевич Д.А., 2021).

Мы экспериментально подтвердили, что настои сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» не вызывают симптомов местно-раздражающего и аллергизирующего действия при длительном применении на коже, слизистых оболочках глаз и носа у крыс и кроликов-альбиносов на протяжении одного месяца. При этом в периферической крови уровень эозинофилов и базофилов оставался в пределах нормы.

Также были исследованы острая, хроническая и репродуктивная токсичность данных настоев сборов в соответствии с общепринятой методикой на двух видах экспериментальных животных («Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» Хабриева Р.У., 2005).

Эксперименты показали, что внутрибрюшинное и внутривентрикулярное введение настоев сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» в разных дозах не вызывало токсического действия и смертельные исходы среди экспериментальных животных не фиксировались. Длительное применение этих сборов, в течение четырех месяцев, в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы животных, показало отсутствие негативного воздействия на их общее состояние и поведение. При этом наблюдалась положительная динамика в приросте веса всех групп животных в ходе исследования.

Кроме того, установлено, что изученные сборы не оказывают вредного воздействия на функции таких жизненно важных органов, как почки, печень, поджелудочная железа, селезенка и органы кроветворения при длительном использовании. Это подтверждено результатами биохимических и гематологических анализов крови и мочи, а также данными о массовых коэффициентах внутренних органов экспериментальных животных.

Исследования репродуктивной токсичности настоев сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура», введенных в дозах 5 мл/кг и 10 мл/кг массы животных, не показали каких-либо изменений в плодовитости и репродуктивной функции у крыс обоих полов. Кроме того, показатели физического развития потомства, динамики прироста массы тела, выживаемости и скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у экспериментальных животных соответствовали данным контрольной группы. Эти результаты подтверждают отсутствие негативного воздействия изучаемых сборов на генеративную функцию животных.

Таким образом, на основании полученных результатов экспериментальных исследований, изученные нами сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» могут быть в перспективе рекомендованы в виде БАДов для фитотерапии метаболического синдрома и его отдельных компонентов – ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета II типа, дислипидемии, артериальной гипертензии и др.

ВЫВОДЫ

1. На основе полифенолсодержащих и эфиромасличных лекарственных растений Таджикистана разработаны фитосборы: «Маранкхуч» (листья и стебли ежевики сизой, листья винограда культурного, трава, листья и цветки цикория обыкновенного, плоды шиповника Гундского), «Чордору» (трава зверобоя продырявленного, трава душицы обыкновенной, листья мяты перечной, листья Melissa лекарственной) и «Хушкгура» (незрелые плоды винограда культурного), предназначенные для фитотерапии основных проявлений метаболического синдрома [5-А, 6-А, 7-А, 10-А, 13-А, 21-А, 23-А, 29-А].

2. Экспериментальное ожирение (ЭО) у крыс, находящихся на гиперхолестериновой диете, по своим клинико-функциональным проявлениям: прогрессирующему повышению веса, повышению содержания атерогенных липопротеидов (холестерина, ЛПНП, триглицеридов), снижению антиатерогенных липопротеидов (ЛПВП и фосфолипидов), увеличению активности ферментов переаминирования (АСАТ и АЛАТ) и гипергликемией, вполне соответствует метаболическому синдрому [6-А, 8-А, 35-А, 36-А]. Аллоксановый диабет, воспроизведённый аллоксангидратом в дозе 100 мг/кг массы крысам, является адекватной моделью сахарного диабета и проявляется выраженной жаждой, потерей веса, повышением уровня сахара и гликолизированного гемоглобина в сыворотке крови, гиперкоагуляцией [8-А, 10-А, 13-А, 19-А, 26-А, 28-А, 33-А].

3. Настои фитосборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура», оказывают эффективное гиполипидемическое действие у крыс с экспериментальным ожирением, которое проявляется снижением уровня атерогенных липопротеидов - холестерина, триглицеридов и хиломикронов, увеличением концентрации антиатерогенных липопротеидов высокой плотности и фосфолипидов. Наиболее высоким гиполипидемическим действием обладают сборы «Маранкхуч» и «Чордору», что связано с

особенностями химического состава сборов [1-А,9-А, 11-А,16-А, 20-А,33-А,35-А,36-А].

4. Настои фитосборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» проявляют выраженное антидиабетическое действие – снижают повышенный уровень сахара и гликолизированного гемоглобина в сыворотке крови у крыс. Наиболее эффективным антидиабетическим действием среди изученных нами объектов обладает сбор «Маранкхуч» (Маранкхуч > Чордору > Хушкгура > Арфазетин) [3-А,5-А,8-А,10-А,13-А,14-А,15-А,19-А,24-А,28-А,29-А,30-А].

5. Настои сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» нормализуют активность свёртывающей системы крови у крыс с аллоксановым диабетом, что проявляется снижением содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и фибриногена, удлинением времени кровотечения, уменьшением тромбоцитоза, а также сокращением тромбинового времени и времени рекальцификации плазмы [25-А,31-А].

6. Настои изученных растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» обладают выраженным антиоксидантным действием, которое проявляется снижением содержания малонового диальдегида и повышением активности фермента супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови белых крыс [1-А,8-А,15-А,20-А,22-А].

7. Настои растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» оказывают одинаково выраженное противовоспалительное действие [1-А,8-А,15-А,20-А,22-А].

8. Настои сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» обладают гепатопротекторным, антитоксическим и экскреторным действиями, по своей активности настоем сбора «Чордору» превосходит аналогичные действия настоев сборов «Маранкхуч», «Хушкгура» и «Арфазетин» [1-А,8-А,15-А].

9. Исследования седативного действия растительных сборов «Маранкхуч» и «Чордору», проведенные с использованием теста принудительного плавания и теста переворачивания, подтвердили наличие успокаивающего эффекта этих сборов. Наиболее эффективным седативным

свойством обладал сбор «Чордору», а сбор «Хушкгура» не проявлял седативного действия, что связано с химическим составом этих сборов [18-А,27-А].

10. Изученные сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» не вызывают местного раздражающего и аллергизирующего действия. При изучении хронической токсичности у лабораторных животных со стороны внутренних органов не было выявлено патологических признаков токсичности, что доказывает их безопасность при длительном применении [34-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Новые сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура», созданные на основе полифенолсодержащих и эфиромасличных лекарственных растений Таджикистана экспериментально изучены и полученные результаты обоснованы для клинических исследований у больных с метаболическим синдромом и отдельных его компонентов - ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензии и другими его проявлениями.

Результаты научных исследований представлены в Фармакологический комитет МЗ и СЗ РТ для получения разрешения для создания БАД-а и клинических испытаний.

Результаты экспериментальных исследований диссертационной работы могут быть внедрены в учебный процесс на кафедрах фармакологии, эндокринологии и семейной медицины медицинских вузов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абуали ибни Сино. (Авиценна). «Сочинения». Канон врачебной науки. Кн.2. - 2012. - С. 435,461,505,600.
2. Абдуллозода, С. М. Некоторые аспекты эпидемиологии и этиопатогенеза метаболического синдрома [Текст] /Абдуллозода С. М.// Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 580-594.
3. Абдуллоев, С.М. Патогенетическая роль психологического стресса в развитии ожирения [Текст] / С.М. Абдуллоев, М.К. Гулов, М.П. Салехова, Н.Н. Максимюк, Е.К. Овчинникова //Международный журнал медицины и психологии. – 2020. – Т. 3, № 4. – С. 128-133.
4. Абдуллозода, С.М. Эпидемиология сахарного диабета среди взрослого населения Таджикистана [Текст] /Абдуллозода С.М.// Здравоохранение Таджикистана. – 2021. – № 4. – С. 11-23. [15-А].
5. Абдуллоев, С.М. Патогенетические особенности развития алиментарного ожирения на фоне психологического стресса [Текст] / Абдуллоев С.М. // Международный журнал медицины и психологии. – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 149-154.
6. Авезов, Г.А.- Фармакология зверобоя шероховатого. Дисс. канд. мед. наук. Ленинград. - 1988. - 188с.
7. Абдусалимова, Ш. А. Фитотерапия метаболического синдрома [Текст] / Ш. А. Абдусалимова //Экономика и социум.–2022.–№12(103)-2.–С. 21.
8. Азарова, О. В. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия [Текст] / О. В. Азарова, Л. П. Галактионова // Химия растит. сырья. – 2012. – № 4. – С. 61–78.
9. Азонов, Дж. А. Влияние комплексного введения феразона+липовитола на течение серотонинового, гистаминового, формалинового артрита на белых крысах [Текст] / Дж. А. Азонов // Наука и инновация. – 2020. – № 1. – С. 66-71.

10. Азонов, Дж. А. Гепатозащитные свойства комплексного введения Феразона и Липовитола при токсическом гепатите СС14 [Текст] / Дж. А. Азонов // Ветеринария и кормления. – 2019. – № 4. – С. 37.
11. Азонов, Дж. А. Гиполипидемические свойства комплексного введения феразона+лировитола на показатели билирубина и липидов состава крови при токсическом поражении печени ССL4 [Текст] / Дж. А. Азонов // журнал «Авчи Зухал». – 2021. – № 1. – С. 34.
12. Александров, В. Я. Реактивность клеток и белки [Текст] / В. Я. Александров // Л.: Наука, 1985. – 378 с.
13. Аметов, А.С. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии. [Текст] /Аметов А.С., Соловьева О.Л.// Сахарный диабет. 2017. - 10(3). - С.33-39.
14. Анализ перспективных лекарственных растений для создания антиоксидантного лечебно-профилактического фитосбора [Текст] / О. В. Демешко, А. П. Домарев, В. Н. Ковалев [и др.] // Вестник фармации. – 2019. – № 3 (85).
15. Анварова, Ш.С. Психофизиологические аспекты предиабета [Текст] / Джаборова М.С., Халимова Ф.Т., Анварова Ш.С.// Вестник постдипломного образования в сфере здравоохранения. – 2023. – № 3. – 21-25.
16. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции [Текст] / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 14-25.
17. Антиоксидантное действие пептидных препаратов при сахарном диабете [Текст] / А. А. Елагина, Ю. Д. Ляшев, Е. Б. Артюшкова [и др.] // Вестник Новгородского Государственного Университета. – 2020. – № 4(120).
18. Антонюк, М. В. Метаболический синдром. Актуальные вопросы диагностики, патогенеза и восстановительного лечения [Текст] / М. В. Антонюк, Т. П. Новгородцева, Ю. Ф. Денисенко, Т. А. Гвозденко // монография Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ. – Владивосток: Изд-во Дальневост. федерал. ун-та, 2018. – 212 с.

19. Арлыт, А. В. Изучение биологической активности сухого экстракта листьев винограда *vitis vinifera* L. сорта «Изабелла» [Текст] / А. В. Арлыт // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3.
20. Бабаева, А. А. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии [Текст] / А. А. Бабаева, Т. А. Тарасов, О. А. Безбородова // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 1 (33). – С. 3-8.
21. Бадритдинова, М. Н. Анализ состояния лечения метаболического синдрома на уровне первичного звена здравоохранения [Текст] / М. Н. Бадритдинова, Б. К. Бадритдинова // Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина». – 2019. – № 3. – С. 7-11.
22. Балаболкин, М. И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа [Текст] / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Леч. врач. – 2010. – № 11. – С. 27–33.
23. Барсуков, А. В. Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной клинической практике активация PPAR γ -рецепторов [Текст] / А. В. Барсуков // Артер. гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 116–124.
24. Белодубровская, Г. А. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия [Текст] / Г. А. Белодубровская, К. Ф. Блиновой, В. В. Вандышев // СПб: СпецЛит, 2004. – 765 с.
25. Богданова, О. Г. Метаболический синдром: ситуация в мире, клинико-диагностические критерии и факторы риска (обзор литературы) [Текст] / О. Г. Богданова, И. В. Мыльникова // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 10. – С. 1165-1169.
26. Бокарев, И. Н. Дисметаболическая симптоматическая артериальная гипертензия и дисметаболическая болезнь [Текст] / И. Н. Бокарев, О. И. Шубина, Е. В. Александрова // Клин. мед. – 2009. – Т. 87, № 8. – С. 67–71.
27. Бокарев, И. Н. Лечение артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом путем подбора специальной диеты [Текст] / И. Н. Бокарев, О. И. Шубина, Е. В. Александрова // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2003. – № 4. – С. 62–67.

28. Бокарев, И. Н. Метаболический синдром [Текст] / И. Н. Бокарев // Клин. мед. – 2014. – Т. 92, № 8. – С. 71–76.

29. Бондаренко, Т. И. Влияние дельта сон-индуцирующего пептида на состояние мембран лизосом и интенсивность лизосомального протеолиза в разных тканях крыс при физиологическом старении организма [Текст] / Т. И. Бондаренко, Д. С. Кутилин, И. И. Михалева // Успехи геронтологии. – 2014. – Т. 27, № 3. – С. 488-495.

30. Бондаренко, Т. И. Коррекция пептидом дельта-сна антиоксидантного статуса крыс при физиологическом старении организма [Текст] / Т. И. Бондаренко, Д. С. Кутилин, И. И. Михалева // Успехи геронтологии. – 2014. – Т. 27, № 1. – С. 98-107.

31. Буданцев, А. Л. Биологическая активность *Hypericum Perforatum L.* (Hypericaceae) [Текст] / А. Л. Буданцев, В. А. Приходько, И. В. Варганова // ОБЗОР. Фармация и фармакология. – 2021. - №9(1). – С.17-31.

32. Бутрова, С. А. Адипоцитокينات: резистин и фактор некроза опухолей- α у мужчин с абдоминальным ожирением [Текст] / С. А. Бутрова, Е. В. Ершова, А. В. Ильин // Ожирение и метаболизм. – 2007. – № 4. – С. 30–33.

33. Бутрова, С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению [Текст] / С. А. Бутрова // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56–60.

34. Бычкова, В. Е. Как мембранная поверхность действует на структуру белков [Текст] / В. Е. Бычкова, Л. Б. Басова, В. А. Балобанов // Успехи биологической химии. – 2014. – Т.54. – С.133-202

35. Ванин, А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях [Текст] / А. Ф. Ванин // Вестник Российской АМН. – 2000. - №4. – С.3–5.

36. Вербовой, А. Ф. Метаболический синдром: научно-практическое пособие [Текст] / А. Ф. Вербовой // Самара, 2010. – 48 с.

37. Вербовой, А. Ф. Ожирение — основа метаболического синдрома [Текст] / А. Ф. Вербовой, Н. И. Вербовая, Ю. А. Долгих // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 142-149.

38. Вербовой, А. Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена [Текст] / А. Ф. Вербовой, Е. С. Скудаева, А. В. Пашенцева // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 57–60.

39. Владимиров, Ю. А. Нарушение барьерных свойств внутренней и наружной мембран митохондрий, некроз и апоптоз [Текст] / Ю. А. Владимиров // Биологические мембраны. – 2002. – Т. 19, № 5. – С. 356–377.

40. Влияние возрастных изменений на токсичность экстракта сухого из травы цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) [Текст] / О. С. Кузина [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – № 25(8). – С. 53–57.

41. Влияние гипоксии на конформацию и перераспределение гемоглобина в эритроцитах человека [Текст] / Н. В. Громова, М. И. Мартынова, К. В. Проснякова [и др.] // Огарев-Online. – 2016. – № 24(89). – С. 7.

42. Волков, В. П. Метаболический синдром: история вопроса [Текст] / В. П. Волков // Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2017. – № 4 (38).

43. Волов, Н. А. Новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Н. А. Волов, П. Б. Адамов, А. Ю. Лебедева // Терапевт. – 2011. – № 8. – С. 50–54.

44. Ворожцова, Е.И. Роль дефицита тестостерона в развитии инсулинорезистентности у мужчин с сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.И. Ворожцова. - Самара, 2013. – 22 с.

45. Ганиев, Х. А. Гепатозащитные свойства комплексного введения феразона и липовитола при токсическом гепатите СС14 / Х.А. Ганиев, Д.А. Азонов, Дж.А. Бобоев // Ветеринария и кормление. – 2019. - №4. - С. 37-39.

46. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. // Вопросы мед. химии. - 1987. - № 1. С.118-121.

47. Гаркави, Л. Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения [Текст] / Л. Х. Гаркави – Таганрог, 2005. – 88 с.

48. Голованова, Е. В. Возможности повышения эффективности лечения проявлений метаболического синдрома у пожилых (на примере таурина) [Текст] / Е. В. Голованова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 204(8). – С. 171–178.

49. Государственная Фармакопея XIII издание [Текст]. – М.: 2017.

50. Груздева, О. В. Инсулинорезистентность при инфаркте миокарда: клинико-патофизиологические закономерности, подходы к оптимизации ранней диагностики и терапии статинами [Текст] / О. В. Груздева. – Кемерово, 2014.

51. Грызунов, Ю. А., ред. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине [Текст] / Г. Е. Добрецова, Ю. А. Грызунов // ГЭОТАР, 1998. – 440 с.

52. Гуськова, Т. А. Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения [Текст] / Т. А. Гуськова // Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – № 7. – С. 10-15.

53. Дедова, И. И., Шестакова, М. В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике [Текст] / под ред. И. И. Дедовой, М. В. Шестаковой. – М.: Медицинское информационное агенство, 2016. – 576 с.

54. Дедова, И. И., Шестакова, М. В., ред. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике [Текст]. – М.: Медицинское информационное агенство, 2016. – 576 с.

55. Дзампаева, Ж. В. Перспективы применения комплексных фитоадаптогенов в лечении и профилактике метаболического синдрома [Текст] / Ж. В. Дзампаева, М. И. Нартикоева // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2.

56. Дзугкоев, С. Г. Влияние эндогенных регуляторов эндотелиальной NO-синтазы на гомеостаз оксида азота и липопротеины сыворотки крови при экспериментальном сахарном диабете [Текст] / С. Г. Дзугкоев, В. А.

Метельская, Е. С. Дзугкоева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 8. – С. 171-174.

57. Диденко, В. А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез [Текст] / В. А. Диденко // Лаб. мед. – 1999. – № 2. – С. 49–56.

58. Добрецов, Г. Е. Параметры связывания зонда Л-35 с альбумином сыворотки крови [Текст] / Г. Е. Добрецов // В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. – М.: ГЭОТАР, 1998. – С. 170–178.

59. Долгих, Ю. А. Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у юношей, манифестировавших в пубертатный период: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. А. Долгих. – Самара, 2013. – 23 с.

60. Донцов, А. В. Инсулинорезистентность при метаболическом синдроме, как показатель сердечно-сосудистого риска [Текст] / А. В. Донцов, Л. В. Васильева // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 3. – С. 189-193.

61. Дроганова А.С. Влияние метаболических нарушений на течение острого коронарного синдрома. / А.С. Дроганова, А.Н. Шишкин // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. - 2014. -№9(2). - С. 509–510.

62. Дроганова, А. С. Клинические особенности и прогноз ишемической болезни сердца у больных с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. С. Дроганова. – СПб., 2016. – 24 с.

63. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. – Страсбург. 18 марта 1986 года.

64. Ефимов, Е. В. Мониторинг системы гемостаза у больных синдромом диабетической стопы на фоне хирургического лечения [Текст] / Е. В. Ефимов // Медицинский совет. – 2015. – № 4. – С. 36–39.

65. Зверев, Я. Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность [Текст] / Я. Ф. Зверев // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.–2017.–Т.15, №4.–С.5–13.

66. Зенков, Н. К. Редоксчувствительная сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень. Обзор [Текст] / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова, В. О. Ткачев // Биохимия. – 2013. – Т.78, №1. – С. 27–47.

67. Зимин, Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х [Текст] / Ю. В. Зимин // Кардиология. – 1998. – Т.38, №6. – С. 71.

68. Зорькина, А. В. Антиоксидантное действие цитохрома С в условиях пролонгированного иммобилизационного стресса [Текст] / А. В. Зорькина, В. И. Инчина, Я. В. Костин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т.12, №6. – С. 642-644.

69. Ишанкулова, Б. А. Дис.на соиск. доктора мед. наук. Душанбе.1999. - 233с.

70. Ишанкулова, Б. А. Сравнительная характеристика некоторых сахароснижающих растений Таджикистана и антидиабетических сборов на их основе [Текст] / У.П. Юлдашева, Б.А. Ишанкулова, М.В. Урунова // Ж. «Вестник Авиценны». – Душанбе, 2013. – № 1. – С. 121-125.

71. Ишанкулова, Б. А. Влияние листьев шелковицы белой и крапивы двудомной на основные патогенетические звенья метаболического синдрома [Текст] / Б. А. Ишанкулова, У. П. Юлдашева, М. В. Урунова // Проблемы гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2022. – № 2. – С. 49-52.

72. Ишанкулова, Б. А. Влияние листьев шелковицы белой и крапивы двудомной на основные патогенетические звенья метаболического синдрома [Текст] / Б. А. Ишанкулова, У. П. Юлдашева, М. В. Урунова // Проблемы гастроэнтерологии. – Москва, 2021. – № 2. – С. 49-52.

73. Ишанкулова, Б. А. Сравнительное экспериментальное изучение влияния лука Розенбаха и гигантского Гегеля на секреторную функцию желудка и некоторые показатели липидного обмена [Текст] / Б. А. Ишанкулова, У. П. Юлдашева, Ш. Н. Халилова // Проблемы гастроэнтерологии. – Москва, 2018. – № 1. – С. 52-56.

74. Калашникова, М. Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения [Текст] / М. Ф. Калашникова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 55. – С. 52-63.

75. Калинин, С. Ю. Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов альфа-липоевой кислоты (ЭСПА-ЛИПОН) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний [Текст] / С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов, И. А. Тюзиков // Фарматека. – 2014. – № 6. – С. 45–56.

76. Кардиометаболический синдром как предиктор течения артериальной гипертензии [Текст] / И. Г. Беляева, Э. Р. Смакаева, Г. А. Грицаенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 4(90). – С. 19–22.

77. Кароматов, И. Дж. Чёрный перец и метаболический синдром [Текст] / И. Дж. Кароматов // Фитотерапия. Электронный научный журнал "Биология и интегративная медицина". – 2019. – № 6. – С. 4-11.

78. Каукова, А. Н. Особенности системы гемостаза и артериального кровотока у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / А. Н. Каукова, Н. А. Белякова, Д. А. Миллер // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 125, № 2. – С. 31–35.

79. Кирющенков, А. П., Тараховский, М. Л. Влияние лекарственных средств на плод [Текст]. - Москва, 1990. – 286 с.

80. Ключева, М. А., Бабаяна, Э. А., ред. Лекарственные препараты, разрешенные к применению в СССР [Текст]. - М.: Медицина, 1979. – 352 с.

81. Ковалева, О. Н. Метаболический синдром: проблемы диагностики и прогностические критерии [Текст] / О. Н. Ковалева, Н. А. Кравченко, Т. Н. Амбросова // Внутренняя медицина. – 2008. – № 1. – С. 33–39.

82. Коваленко, Н. А. Получение гиперипинобогатенных экстрактов зверобоя продырявленного [Текст] / Н. А. Коваленко // Труды БГТУ. Химия, технология органических веществ и биотехнология. – 2015. – № 4. – С. 207–210.

83. Комарова, М. Н. Микроальбуминурия и заболевания человека [Текст] / М. Н. Комарова // В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. – М.: ГЭОТАР, 1998. – С. 84–94.

84. Комарова, М. Н. Строение молекулы альбумина и ее связывающих центров [Текст] / М. Н. Комарова, Ю. А. Грызунов // В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. – М.: ГЭОТАР, 1998. – С. 28.

85. Комиссаренко, И.А. Нарушение функции кишечника при метаболическом синдроме [Текст] / И.А. Комиссаренко, С.В. Левченко // Лечащий врач. – 2022. – Т. 25, № 7-8.

86. Коррекция пептидными препаратами нарушений липидного обмена при сахарном диабете [Текст] / А. А. Елагина, Ю. Д. Ляшев, Е. Б. Артюшкова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 168. – № 11. – С. 556-559.

87. Корсун, В. Ф. Фитотерапия против диабета. Травы жизни [Текст] / В. Ф. Корсун, Т. К. Трумпе, Е. В. Корсун – Москва, 2016.

88. Космачевская, О. В. Карбонильный стресс: от бактерий до человека [Текст] / О. В. Космачевская, К. Б. Шумаев, А. Ф. Топунов. – Петрозаводск: ИП Марков Н.А., 2018. – 225 с.

89. Котрова, А. Д. Роль кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома [Текст] / А. Д. Котрова, А. Н. Шишкин, О. И. Семенова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 172(12). – С. 101–108.

90. Краснопевцова, Б. И. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных сахарным диабетом первого типа [Текст] / Б. И. Краснопевцова, И. А. Бондарь // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 3. – С. 76-81.

91. Крыжановский, С.П. Гиполипидемические и противовоспалительные эффекты полисахаридов морских бурых водорослей у пациентов с дислипидемией [Текст] / С. П. Крыжановский, Л. Н. Богданович, Н. Н. Беседнова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-1. – С. 93-100.

92. Кузнецова, В. Л. Оксид азота, биологическая роль, механизмы действия [Текст] / В. Л. Кузнецова, А. Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 1–9.

93. Кузнецова, Л. А. Роль аргинина и эндотелиальной синтазы оксида азота при заболевании метаболическим синдромом и COVID-19 [Текст] / Л. А. Кузнецова, Н. Е. Басова // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т. 7, № 6. – С. 51-70.

94. Кулуев, Р. Журнал: Сибирского федерального университета [Текст] / Р. Булат // Journal of Siberian Federal University. Biology. – 2023. – 16(2)

95. Куркин, В. А. Флавоноиды надземной части *Hypericum perforatum* [Текст] / В. А. Куркин, О. Е. Правдивцева // Химия природных соединений. – 2007. – № 5. – С. 512–513.

96. Кутовая, А.М. Разработка и экспериментальное изучение гипогликемического сбора из лекарственных растений / А.М. Кутовая, И.А. Мартынчик, Т.Е. Трумпе // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. - №4. – С.78-81.

97. Кытикова, О. Ю. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома [Текст] / О. Ю. Кытикова, М. В. Антонюк, Т. А. Кантур // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 302-312.

98. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога [Текст] / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская // РМЖ. – 2005. – N 26. – С. 1706.

99. Лебедев, А. В. Сравнительное фармакогностическое изучение официальных видов рода зверобой: автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А. В. Лебедев. – Пермь, 2000. – 22 с.

100. Лупанова, И. А. Гепатопротекторная активность биологически активных веществ травы цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) в опытах *in vitro* и *in vivo* [Текст] / И. А. Лупанова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – № 25(7). – С. 20–30.

101. Мазо, В.К., Полифенольные растительные экстракты: влияние на нарушения углеводного и липидного обмена у лабораторных грызунов. /Мазо

В.К., Сидорова Ю.С., Шипелин В.А., Петров Н.А., Кочеткова А.А.// Проблемы Эндокринологии. 2016;62(4):38-44

102. Макарова, М. Н. Диетиндуцированные модели метаболических нарушений [Текст] / М. Н. Макарова, В. Г. Макаров // Экспериментальное ожирение. Лабораторные животные для научных исследований. – 2018.

103. Макацария, А. Д. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины [Текст] / А. Д. Макацария, Е. Б. Передеряева, Т. Б. Пшеничникова // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 6. – С. 35–41.

104. Маколкин, В. И. Метаболический синдром: современные представления [Текст] / В. И. Маколкин, Д. А. Напалков. – М.: Миклош, 2012. – 110 с.

105. Мамедов, М. Н. Возможны ли диагностика и лечение метаболического синдрома в реальной практике [Текст] / М. Н. Мамедов // Леч. врач. – 2006. – № 6. – С. 34–39.

106. Мамедов, М. Н. Метаболический синдром – больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения [Текст] / М. Н. Мамедов // пособие для врачей. – М.: Верваг фарма, 2006. – 48 с.

107. Мамедов, М. Н. Метаболический синдром: от разногласий к компромиссу [Текст] / М. Н. Мамедов // Consilium Medicum. Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 1, № 4. – С. 12–17.

108. Мамедов, М. Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома [Текст] / М. Н. Мамедов; под ред. академика РАМН Р. Г. Оганова. – М.: Д-р Редди'с, 2004. – 75 с.

109. Международная федерация диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома [Текст] // Ожирение и метаболизм. – 2005. – Т. 2, № 3. – С. 47–49.

110. Меньшаков, Я. Н. Клинико-фармакологический анализ современных методов лечения метаболического синдрома [Текст] / Я. Н. Меньшаков, Е. Д. Зайцева. - 2022.

111. Меньщикова, Е. Б. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине [Текст] / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. В. Кандалинцева – LAP Lambert, 2012. – 496 с.
112. Метаболический синдром в общей врачебной практике [Текст] / Е. Б. Кравец, Ю. Г. Самойлова, Н. Б. Матюшева [и др.] // Бюл. сиб. мед. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 80–87.
113. Мироджов, Г. К. Гепатология [Текст] / Г. К. Мироджов // Клинические очерки. – Душанбе, 2021. – С. 305.
114. Митрошина, Е. В. Клинико-лабораторные особенности ожирения, манифестировавшего в пубертатный период у юношей и мужчин: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Митрошина. – Самара, 2011. – 24 с.
115. Михалева, И. И. Антиоксидантная и детоксицирующая активность аналогов пептида дельта-сна [Текст] / И. И. Михалева, В. Т. Иванов, Л. В. Оноприенко и др. // Биоорганическая химия. – 2014. – Т. 40, № 1. – С. 3-11.
116. Мкртумян, А. М. Орлистат в комплексной терапии ожирения и сахарного диабета 2-го типа [Текст] / А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова // Медицинский совет. – 2017. – № 3. – С. 68-74.
117. Мусозода, С.М. Параметры острой токсичности густого экстракта корневищ с корнями крапивы двудомной [Текст] / Иззатуллоев А.С., Рахимов И.Ф., Элназаров М.Х. // Наука и инновация. – 2022. – № 1. – С. 105-115.
118. Мусозода, С.М. Разработка социально-эффективной политики обеспечения доступности лекарственных средств [Текст] / Хушвахтзода К.Х., Немченко А.С., Мусозода С.М и др. // Наука и инновация. – 2022. – № 1. – С. 79-95.
119. Мусозода, С.М. Опыт использования настоя зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) в послеоперационной терапии больных с патологией полости носа [Текст] /Шоев М. // Авчи зуҳал – 2019. – № 1. –С. 127-133.

120. Национальная программа по профилактике, диагностике и лечению сахарного диабета в Республике Таджикистан на 2012-2017 годы [Текст]. – Душанбе, 2012.

121. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению [Текст] / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, Л. Н. Белоусова [и др.] // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2008. – № 2. – С. 93–97.

122. Никитина, А. С. Морфометрическое и гистохимическое исследование травы мелиссы лекарственной из коллекции никитского ботанического сада [Текст] / А. С. Никитина, Л. А. Логвиненко, Н. В. Никитина // Фармация и фармакология. – 2018. - №6(6). - С. 504-534.

123. Нуралиев, Ю.Н. Гепатозащитные свойства комплексов ведения Феразона и липовитола при токсическом гепатите [Текст] /Нуралиев Ю.Н.// Ветеринария и кормления. – 2019. - №4. - С. 37-41.

124. Нуралиев, Ю.Н. Диабетические свойства Ферусинокна фоне аллоксанового диабета в эксперименте [Текст] /Нуралиев Ю.Н.// Наука и инновация. – 2019. - №3. - С. 123-129.

125. Нуралиев, Ю.Н. Гиполипидемические свойства комплексного введения феразона + лировитола на показатели билирубина липидов состава крови при токсическом поражении печени CCl_4 [Текст] /Нуралиев Ю.Н.// Авчи зухал – 2021. - №1. - С. 34-37.

126. Оганов, Р. Г. Современные представления о метаболическом синдроме: понятие, эпидемиология, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета [Текст] / Р. Г. Оганов // Междунар. эндокринол. журн. – 2008. – № 6(18). – С. 15–21.

127. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе [Текст] / Н. В. Мазурина, И. В. Лескова, Е. А. Трошина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 18-24.

128. Органические кислоты выжимки виноградной [Текст] / А.Н. Тихонова [и др.] // Плодоводство и виноградарство Юга России. – 2020. – № 62(2).

129. Ослопов, В. Н. Метаболический синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях. Возможности применения препарата кардионат (мельдоний) [Текст] / В. Н. Ослопов, Ю. В. Ослопова // РМЖ. – 2013. – Т. 21, № 19. – С. 956–962.

130. Остапенко, Д. П. Динамика изменений показателей гемостаза при аллоксановом диабете в эксперименте [Текст] / Д. П. Остапенко, О. В. Рачкова, А. С. Иванова // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4.

131. Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции [Текст] / В. В. Бульон, Л. К. Хныченко, Н. А. Сапронов [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. - №12. - С. 29–32.

132. Оценка эффективности применения гепатопротектора при остром повреждении печени различными токсикантами в эксперименте [Текст] / Г. В. Тимашева, А. Б. Бакиров, Г. Ф. Мухаммадиева [и др.] // Гигиена и санитария. – 2021. – № 100(11). – С. 1292-1297.

133. Пастушенков, Л.В. Лекарственные растения использ () [Текст] / В. П. Патракеева, В. А. Штаборов // Ожирение и метаболизм. – 2022. - №19(3). - С. 292-299.

134. Патогенетическая роль психологического стресса в развитии ожирения [Текст] / М. К. Гулов [и др.] // International Journal of Medicine and Psychology. – 2020. – Т. 3, № 4. – С. 128-133.

135. Патракеева, В. П. Роль питания и состояния микрофлоры кишечника в формировании метаболического синдрома [Текст] / В. П. Патракеева, В. А. Штаборов // Ожирение и метаболизм. – 2022. - №19(3). - С. 292-299.

136. Пашенцева, А. В. Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис. канд. мед. наук / А. В. Пашенцева. – Самара, 2012. – 23 с.

137. Паштецкий, В. С. Использование эфирных масел в медицине, ароматерапии, ветеринарии и растениеводстве [Текст] / В. С. Паштецкий, Н. В. Невкрытая // Таврический вестник аграрной науки. – 2018. – № 1(13).

138. Переверзев, А. П. Изменения фармакокинетики лекарственных средств у пациентов с ожирением [Текст] / А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 83.

139. Петрик, Г. Параметры гемостаза, белкового и липидного обмена в зависимости от длительности сахарного диабета 2 [Текст] / Г. Петрик, С. Павлищук // Врач. – 2016. – № 6. – С. 78-82.

140. Полифенолы как перспективные биологически активные соединения [Текст] / Т. Н. Бобрышев, Г. С. Анисимов, М. С. Золоторева [и др.] // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92, № 1. – С. 92–107.

141. Постнов, Ю. В. К истокам первичной гипертензии: подход с позиций биоэнергетики [Текст] / Ю. В. Постнов // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 12. – С. 41–48.

142. Потапович, А. И., Костюк, В. А. Сравнительное исследование антиоксидантных свойств и цитопротекторной активности флавоноидов [Текст] / А. И. Потапович, В. А. Костюк // Биохимия. – 2003. – Т.68, вып. 5. - С. 632–638.

143. Принципы оценки риска для потомства в связи с воздействием химических веществ в период беременности [Текст]. – Женева: ВОЗ, 1986. – 156 с.

144. Разработка микрокапсул на базе комбинированной антидиабетической субстанции и ее фармакологическая характеристика [Текст] / А. Ш. Гиёсзода, Э. Ф. Степанова, О. Ф. Веселова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 320-330.

145. Распространенность метаболического синдрома в Таджикистане [Текст] / М. К. Гулов, С. М. Абдуллозода, Г. М. Усманова [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. – 2023. – № 3. – С. 21-28.

146. Рахимов, И. Ф. Изучение острой токсичности густого экстракта корневищ с корнями крапивы двудомной [Текст] / Мусозода С.М., Иззатуллоев А.С., Рахимов И.Ф., Элназаров М.Х. // Наука и инновация. – 2022. – № 1. – С. 105-115.

147. Рахимов, И. Ф. Противовоспалительные свойства пропоцинка // Наука и инновация научный журнал национального университета Таджикистана. – Душанбе, 2022. – № 3. – С. 54-56

148. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр [Текст] // Практическая медицина. – 2010. – № 44. – С. 81–101.

149. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности [Текст] / В. А. Алмазов, Я. И. Благосклонная, Е. И. Шляхто и [др.] // Терапевтический архив. – 1999. – Т. 71, № 10. – С. 18–23.

150. Романенко, И. Г., Крючков, Д. Ю. Генерализованный пародонтит и метаболический синдром. Единство патогенетических механизмов развития [Текст] / И. Г. Романенко, Д. Ю. Крючков // Крымский терапевтический журнал. – 2011. - № 1 (16). – С. 60-67.

151. Самылина, И. А. Лекарственные растения государственной фармакопеи. Фармакогнозия. Ч. 2 [Текст] / И. А. Самылина, В. А. Северцев, А. А. Сорокина; под ред. И. А. Самылиной, В. А. Северцева. – М.: АНМИ, 2003. – 534 с.

152. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств [Текст] / И.И. Дедов, В.А. Ткачук, Н.Б. Гусев [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 364–375.

153. Северин, Ф. Ф. Возможная роль гликирования белков в «устройстве больших биологических часов» [Текст] / Ф. Ф. Северин, Б. Ф. Фенюк, В. Н. Скулачев // Биохимия. – 2013; 78(9): С. 1331–1336.

154. Селье, Г. Как стать ученым [Текст] / Г. Селье. –Прогресс, 1987; 368 с.

155. Скрининг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди населения высокогорной местности Таджикистана [Текст] / М. К. Гулов [и др.] // Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 209-221.

156. Соколова, Е. И. Метаболический синдром. Пособие для терапевтов и кардиологов [Текст] / Е. И. Соколова; под ред. акад. РАМН, проф. - М.: РКИ Соверо пресс, 2005. - 48 с.

157. Соколова, Л. К. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии [Текст] / Л. К. Соколова // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 1(25). – С. 55–60.

158. Соснова, Е. А. Метаболический синдром. Лекции [Текст] / Е. А. Соснова // V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. – 2016. - №3(4).

159. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / Л. П. Галактионова, А. В. Молчанов, С. А. Ельчанинова [и др.] // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1998. – № 6. – С. 10-14.

160. Сосунов, А. А. Оксид азота как межклеточный посредник [Текст] / А. А. Сосунов // Соровский образовательный журнал. – 2000. – №6. - С. 27–34.

161. Спасов, А. А. Влияние лимиглидола на ДПП-4 и морфологические особенности островкового аппарата поджелудочной железы при стрептозотоциновом сахарном диабете [Текст] / А. А. Спасов, Н. И. Чепляева, К. В. Ленская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 5. – С. 8-12.

162. Сравнительное изучение антитоксических свойств фракций экстракта травы цикория обыкновенного у крыс с токсическим гепатитом [Текст] / И. А. Лупанова, О. Л. Сайбель, Е. Н. Курманова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 2. – С. 55-62.

163. Строков, И. А. Антиоксидантная терапия полиневропатии и ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / И. А. Строков, И. Н. Лаврова, Ф. Э. Моргоева // РМЖ. – 2014. – № 10. – С. 585.

164. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена [Текст] / А. О. Конради, А. В. Жукова, Т. А. Винник [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 8(1). – С. 12–16.

165. Тареев, Е. М. Гипертоническая болезнь [Текст] / Е. М. Тареев. – М.: Медгиз, 1948. – 15 с.

166. Таъсири маводи комплекси феразон+липавитол ба баъзе нишондихандаҳои биохимиявии хуни хайвонотҳои мубталои диабетистрептозотосини [Текст] / Азонов Дж.А./ Авчи Зуҳал. – 2019. – № 3. – С.135-140.

167. Титов, В. Н. Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром (обзор литературы) [Текст] / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 3–11.

168. Титов, В. Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз [Текст] / В. Н. Титов. – М.: ИНФРА-М, 2015. – С. 125.

169. Ткаченко, Е. И. Нутрициологические аспекты терапевтических проблем в эпоху смены научных парадигм [Текст] / Е. И. Ткаченко, В. Б. Гриневич, Е. С. Иванюк // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 196(12). – С. 5–14.

170. Токарева, М. Г. Фармакогностические и фармакологические аспекты создания новых седативных препаратов на основе лекарственного растительного сырья [Текст] / М. Г. Токарева, Ю. Э. Прожогина, Е. И. Каленикова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – № 21(3). – С. 3–10. DOI: 10.29.

171. Торчинский, А. М. Доклиническое изучение тератогенных свойств лекарственных препаратов: возможности увеличения информативности результатов эксперимента: дис. д-ра мед. наук / А. М. Торчинский. – Москва, 1990.

172. Трумпе, Т. Е. Фитотерапия сахарного диабета [Текст] / Т. Е. Трумпе // в кн.: «Актуальные вопросы фитотерапии» материалы юбилейной конференции РОО «Фитотерапевтическое общество». – 2002. – С. 124–127.

173. Тюренков, И. Н. Влияние мексидола и сулодексида на уровень специфических маркеров развития эндотелиальной дисфункции у животных с экспериментальным сахарным диабетом [Текст] / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 5. – С. 14-16.

174. Тюренков, И. Н. Гиполипидемическое, антиоксидантное и эндотелиопозитивное действие нового агониста рецептора GPR 119 соединения ZB-16 при экспериментальном сахарном диабете [Текст] / И. Н. Тюренков, Д. В. Куркин, Д. А. Бакулин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 1. – С. 18-23

175. Урсова, Н.И. Метаболический синдром и метаболически ассоциированные заболевания пищеварительной системы [Текст] / Н.И. Урсова // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 113–121.

176. Урунова, М.В. Хусусиятҳои антиоксидантии барги ангур ва бихи хангоми вайроншавии мубодилаи липидҳо [Матн] / Урунова.М.В., Зубайдова Т.М. // “Авчи Зухал”. - 2023 г. № 3. - С. 103-107.

177. Учампирина, В. А. Комплексный подход в лечении метаболического синдрома [Текст] / В. А. Учампирина, Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2014. – №11(1). – С.32–37.

178. Учамприна, В. А., Романцова, Т. И., Калашникова, М. Ф. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против» [Текст] / В. А. Учамприна, Т. И. Романцова, М. Ф. Калашникова // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 2. – С. 17–27.

179. Ушакова, Т. И. История развития представлений о метаболическом синдроме [Текст] / Т. И. Ушакова // Метаболический синдром / под ред. чл.-корр. РАМН Г. Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – Гл. 1. – С. 9–12.

180. Фомина, И. А. Взаимосвязь лептина и метаболических показателей при пубертатно-юношеском диспитуитаризме у юношей^ автореф. дис. канд. мед. наук И. А. Фомина. – Самара, 2009. – 22 с.

181. Фролов, Д. В. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом [Текст] / Д. В. Фролов, А. А. Полянцев // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 3(63).

182. Фролова, Э. Б. Метаболический синдром как этиологический фактор неотложных состояний [Текст] / Э. Б. Фролова, Н. А. Цибулькин, А. И. Абдрахманова // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 5. – С. 118–124.

183. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [Текст] / Р. У. Хабриев. – Москва, 2005. – С. 684-689.

184. Хакунов, Р. Н. Метаболический синдром: актуальные вопросы. Обзор литературы [Текст] / Р. Н. Хакунов // Новые технологии. – 2012. – № 4. – С. 318–324

185. Хохлунов, С. М. Влияние метаболического синдрома на особенности гемодинамики и липидного состава крови у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства на фоне острого инфаркта миокарда [Текст] / С. М. Хохлунов, М. А. Качковский, Т. М. Кузьмина // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – № 6(2). – С. 30–33.

186. Червяковский, Е. М. Роль флаваноидов в реакциях с переносом электронов [Текст] / Е. М. Червяковский, В. П. Курченко, В. А. Костюк // Труды БГУ. – Минск, 2012. – Т. 4, Ч. 1. – С. 9–26.

187. Чу, С. Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы [Text] / С. Чу, О. Ю. Киргизова // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – 1(5): 187-194.

188. Чумакова, Г. А. Метаболический синдром: сложные нерешенные проблемы [Текст] / Г. А. Чумакова, И. Г. Веселовская, О. В. Гриценко // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №3(107). – С.63-71.

189. Шарофова, М. У. In vivo исследование ранозаживляющей активности полисахаридного геля с инкапсулированным облепиховым маслом (*Hipporhae rhamnoides*). [Текст] / Шарофова М. У. Олимов М.А., Ходжаева Ф.М., Холбеков А.Д., Бобокалонов Д.Т. // Вестник Авиценны. 2023.-№1.- С.84-93.

190. Шарофова, М. У. Исследование надземных частей чернушки посевной - *Nigella sativa* L., произрастающей в Таджикистане [Текст] / Шарофова М. У. // Традиционная медицина, №4 (70) 2022. - с. 10-14.

191. Шарофова, М. У. Роль энергии прирождённой теплоты в патогенезе пандемии COVID-19 и течения постковидного синдрома [Текст] / Шарофова М. У., Саидов Ф.Л. // Uzbek Journal of case reports. - 2022. №2 - С. 65-66.

192. Шарофова, М.У. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 2) / Шарофова, М.У., Сагдиева Ш. С, Юсуфи С.Д. // Вестник Авиценны. 2019. №4. - С. 61-74.

193. Шапкин, В. Е. Применение комплексных фитопрепаратов в составе терапии метаболического синдрома X [Текст] / В. Е. Шапкин // V съезд терапевтов Забайкальского края, Чита, 14–15 марта 2017 г.: сборник научных трудов. – Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2017. – С. 139–140.

194. Шварц, В. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности [Текст] / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 1. – С. 40–47.

195. Шварц, В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6 [Текст] / В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 8(3). – С. 3–10.

196. Шостак, Н. А. Метаболический синдром: критерии диагностики и возможности антигипертензивной терапии [Текст] / Н. А. Шостак, Д. А. Аничков // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 27. – С. 1258–1261.

197. Шустанова, Т. А. Регуляция дельта-сон индуцирующим пептидом свободно-радикальных процессов в тканях крыс при холодовом стрессе [Текст] / Т. А. Шустанова, Т. И. Бондаренко, Н. П. Милютин // Биохимия. – 2001. – Т. 66, № 6. – С. 632–639.

198. Юрьева, Э. А. Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней [Текст] / Э. А. Юрьева, В. С. Сухоруков, А. Д. Царегородцев // Молекулярная медицина. – 2013. – №3. – С.45-52.

199. Юрьева, Э. А. Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ [Текст] / Э. А. Юрьева, Н. Н. Новикова, В. В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – №65(5). – С.12–22.

200. Adane, T. White blood cells and platelet profiles of diabetic patients at University of Gondar specialized referral hospital: A comparative cross-sectional study/ Adane, T. Asrie F, Getaneh Z, Getawa S./ J. Clin Lab Anal. № 35(6).- 2021.- P.46-52.

201. A possible link between endothelial dysfunction and insulin resistance in hypertension: A LIFE substudy. Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension [Text] / M.H. Olsen, U.B. Andersen, K. Wachtell [et al.] // Blood Press. – 2000. – Vol. 9(2–3). – P. 132–139.

202. Adams, S. A study of the blood pressure of patients with diabetes mellitus [Text] / S. A. Adams // American Journal of Medical Sciences. – 1929. – Vol. 177. – P. 195–201.

203. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor [Text] / H. Kato, H. Kashiwagi, M. Shiraga [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2006 Jan. – Vol. 26. – P. 224–230.

204. Adiponectin and metabolic syndrome [Text] / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2004. – Vol. 24, No 1. – P. 29–33.

205. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [Text] / Y. Okamoto, S. Kihara, N. Ouchi [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2767–2770; also published in Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – P. 1543–1549.

206. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages [Text] / M. Kumada, S. Kihara, N. Ouchi [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2046–2049.

207. Alberti, K. G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation [Text] / K. G. Alberti, P. Z. Zimmet // *Diabetic Medicine*. – 1998. – Vol. 15, No 7. – P. 539–553.

208. Alkerwi, A. Cardiometabolic syndrome [Text] / A. Alkerwi, A. Albert, M. Guillaume, in: Gasparyan A.Y. (ed.) // *Cardiovascular Risk Factors*. – Rijeka, Croatia: InTech, 2012. – P. 161–192.

209. Anker, S. D. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure [Text] / S. D. Anker, A. L. Clark // *European Heart Journal*. – 1999 May. – Vol. 20 (9). – P. 683–693.

210. ATP-III. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [Text]. – *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, No 19. – P. 2486–2497.

211. Avogaro, P. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes [Text] / P. Avogaro, M. Crepaldi // *Diabetologia*. – 1965. – Vol. 1. – P. 137.

212. Baratta, R. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies [Text] / R. Baratta, S. Amato // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004 Jun. – Vol. 89(6). – P. 2665–2671.

213. Beltrame, D. Reproductive toxicology guidelines: comparison and application [Text] / D. Beltrame, J. Mazue // *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. – 1993. – V. 29, N 1,3-4. – P. 3–4.

214. Björntorp, P. Abdominal obesity and the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus [Text] / P. Björntorp // *Diabetes Metabolism Review*. – 1988. – Vol. 4, No 6. – P. 615–622.

215. Bone K, Mill S, eds. *Principles and Practices of Phytotherapy, Modern Herbal Medicine*. London. Churchill Livingstone. 2019. -P. 2000.).

216. Buchne, P. W. Toxicological consequences of extracellular hemoglobin: biochemical and physiological perspectives [Text] / P. W. Buchne, F. D. Agnillo // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2010. – Vol. 12. – P. 275–291.
217. Bujalska, I. J. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum" [Text] / I. J. Bujalska, S. Kumar // *The Lancet*. – 1997. – Vol. 349, No 9060. – P. 1210–1213.
218. Burlakova, E. The effect of oregano essential oil on the aging of mice [Text] / E. Burlakova // *Izvestiya Vuzov. Series "Applied Chemistry and Biotechnology"*. – 2017. – No. 2 (3). – P. 92–95.
219. Bychkova, V. E. How the membrane surface affects the structure of proteins [Text] / V. E. Bychkova, V. A. Balobanov // *Uspekhi Biologicheskikh Khimii*. – 2014. – Vol. 54. – P. 133–202.
220. Camus, J. P. Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisynndrome [Text] / J. P. Camus // *Revue du Rhumatisme et des Maladies Ostéo-Articulaires*. – 1966. – Vol. 33, No 1. – P. 10–14.
221. Cardiometabolic syndrome: pathophysiology and treatment [Text] / J. P. Castro, F. A. El-Atat, S. I. McFarlane [et al.] // *Current Hypertension Reports*. – 2015. – Vol. 5, No 5. – P. 393–401.
222. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome [Text] / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 24, No 4. – P. 683–689.
223. Cases, J. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances [Text] / J. Cases, A. Ibarra // *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*. – 2011. – Vol. 4, No 3. – P. 211–218. (Assumed details)
224. Chaloupka, R. The effect of hypericin and hypocrellin-A on lipid membranes and membrane potential of 3T3 fibroblasts [Text] / R. Chaloupka // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1999. – Vol. 1418. – P. 39–47.

225. Chan, W. H. Methylglyoxal and high glucose co-treatment induces apoptosis or necrosis in human vein endothelial cells [Text] / W. H. Chan, Y. J. Wu // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2008. – Vol. 103. – P. 1144–1157.

226. Chandola, Tarani. Chronic stress at work and the metabolic syndrome [Text] / Chandola Tarani, Brunner Eric, Marmot Michael // *BMJ*. – 2006. – N4332(7540). – P.521-525.

227. Chen, M. P. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease [Text] / M. P. Chen, J. C. Tsai // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol. 25. – P. 821–826.

228. Chinali, M. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: The Strong Heart Study [Text] / M. Chinali, G. de Simone, M. Roman // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 47(11). – P. 2267–2273.

229. Circulating adiponectin levels predict outcome in patients with severe congestive heart failure [Text] / J. George, S. Patal, D. Wexler [et al.] // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P. 1420–1424.

230. Cooke, J. P. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker [Text] / J. P. Cooke // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, No 7. – P. 1813-1818.

231. Cossins, E. ESR studies of vitamin C regeneration, order of reactivity of natural source phytochemical preparations [Text] / E. Cossins, R. Lee, L. Packer // *Biochemical and Molecular Biology International*. – 1998. – Vol. 45, No 3. – P. 583–597.

232. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus [Text]. – Geneva: World Health Organization, 2010. – P. 1–59.

233. DeFronzo, R. A. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease [Text] / R. A. DeFronzo, E. Ferrannini // *Diabetes Care*. – 1991. – Vol. 14, No 3. – P. 173–194.

234. Dhar, A. Chronic methylglyoxalic infusion by minipump causes pancreatic beta-cell dysfunction and induces type 2 diabetes in Sprague-Dawley rats [Text] / A. Dhar, I. Dhar // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – P. 899–908.
235. Dickey, R. Dysmetabolic syndrome X [Text] / R. Dickey // *ICD–9–CM Coordination and Maintenance Committee Meeting*. – May 11, 2000. – P. 2–3.
236. Discovery of a new role of human resistin hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 [Text] / M. Melone, L. Wilsie, O. Palyha [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol. 59(19). – P. 1697–1705.
237. Durackova, Z. Some current insights into oxidative stress [Text] / Z. Durackova // *Physiol Res*. – 2010. – Vol. 59(4). – P. 459–469.
238. Dutra, F.F. Heme innate immunity and inflammation [Text] / F.F. Dutra, M.T. Bozza // *Front Pharmacol*. – 2014. – Vol. 5. – Article 115.
239. Dyslipidemia and an unfavorable fatty acid profile predict left ventricular hypertrophy 20 years later [Text] / J. Sundstrom, L. Lind, B. Vessby [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103(6). – P. 836–841.
240. Effect of insulin resistance on left ventricular structural changes in hypertensive patients [Text] / H.A. Kaftan, H. Evrengul, H. Tanriverdi [et al.] // *Int Heart J*. – 2006. – Vol. 47(3). – P. 391–400.
241. Effects of methylglyoxal on human cardiac fibroblast: role of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA) channels [Text] / M. Oguri, T. Nakajima, Y. Yamamoto [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2014. – Vol. 307. – P. 1339–1352.
242. Efstathiou, S.P. Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke [Text] / S.P. Efstathiou, D.I. Tsioulos, A.G. Tsiakou // *Stroke*. – 2005 Sep. – Vol. 36(9). – P. 1915–1919.
243. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism [Text] / Y. Liao, S. Takashima, N. Maeda [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2005. – Vol. 67. – P. 705–713.

244. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) [Text] // JAMA. – 2001. – Vol. 285, N 19. – P. 2486–2497.

245. Extraction of resveratrol from the pomace of Palomino fino grapes by supercritical carbon dioxide [Text] / L. Casas [et al.] // Journal of Food Engineering. – 2010. – Vol. 96, N 2. – P. 304–308.

246. Falta, W. Insulärer und Insulin resistenter Diabetes [Text] / W. Falta, R. Boller // Klin. Wochenschr. – 1931. – Bd. 10, N 10. – S. 438–443.

247. Farag, R.S. Antioxidant activity of some spices essential oil on linoleic acid oxidation in aqueous media [Text] / R.S. Farag, A.Z. Badei, F.M. Hewedi // Journal of the American Oil Chemists' Society. – 1989. – Vol. 66. – P. 792–799.

248. Ferranini, E. Insulin resistance in essential hypertension [Text] / E. Ferranini, G. Buzzigolli, R. Bonadonna // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 350–357.

249. Ferranini, E. The association of hypertension, diabetes and obesity: a review [Text] / E. Ferranini, R.F. DeFronzo // J. Nephrol. – 1989. – Vol. 1. – P. 3–15.

250. Fiori, F. Methylglyoxal impairs insulin signaling and insulin action on glucose-induced insulin secretion [Text] / F. Fiori, A. Lombardi, C. Miele // Diabetologia. – 2011. - N54. - P. 2941–2952.

251. Ford, E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // JAMA. – 2002. – Vol. 287, No 3. – P. 356–359.

252. Freeze-dried grape skins by-products to enhance the quality of white wines from neutral grape varieties [Text] / M.C. De Torres [et al.] // Food Res. Int.. – 2015. – Vol. 69. – P. 97–105.

253. Gornas, P. Seed oils recovered from industrial fruit by-products are a rich source of tocopherols and tocotrienols: rapid separation of alpha, beta, gamma, delta homologues by RP-HPLC/FLD [Text] / P. Gornas, A. Soliven, D. Seglina // Eur. J. Lipid Sci. Technol. – 2015. – Vol. 117. – P. 773–777.

254. Gralas-Delamarche, A. Physical inactivity, insulin resistance, and the oxidative-inflammation loop [Text] / A. Gralas-Delamarche, F. Debre // *Free Radic Res.* – 2014; 48(1): P. 93–108.

255. Haller, H. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia [Text] / H. Haller // *Z. Gesamte Inn. Med.* – 1977. – Vol. 32, No 8. – P. 124–128.

256. Halliwell, B. Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies [Text] / B. Halliwell // *Arch Biochem Biophys.* – 2008. -№476(2). - P. 107–112.

257. Hanefeld, M. Das metabolische Syndrom [Text] / M. Hanefeld, W. Leonhardt // *Dt. Gesundh. Wesen.* – 1981. – Bd. 36. – S. 545–551. [Article in German]

258. Hanefeld, M. Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms [Text] / M. Hanefeld, F. Schaper, A. Ceriello // *Internist.* – 2007. – Bd. 48. – S. 117–125.

259. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity [Text] / K.G. Alberti [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, No 16. – P. 1640–1645.

260. High glucose-induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells [Text] / N. Shanmugam, M.A. Reddy, M. Guha [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, No 5. – P. 1256–1264.

261. Himsworth, H.P. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types [Text] / H.P. Himsworth // *Lancet.* – 1936. – Vol. 227, No 5864. – P. 127–130.

262. Himsworth, H.P. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types diabetes mellitus [Text] / H.P. Himsworth, R.B. Kerr // *Clin. Sci.* – 1939. – Vol. 4. – P. 119–152.

263. Holt, S. Combat Syndrome X, Y and Z... [Text] / S. Holt. – Newark, NJ: Wellness Publishing, 2002. – 333 p.

264. Holt, S. Metabolic syndrome, syndrome X: syndrome X, Y, Z ...? (Clinical report) [Text] / S. Holt // Townsend Letter: The Examiner of Alternative Medicine. – May 1, 2007. – P. 91–92, 97–103.

265. Hormonal and metabolic aspects of obesity in humans [Text] / K. Jahnke, H. Daweke, H. Liebermeister [et al.] // Proceedings of the Sixth Congress of the International Diabetes Federation / ed. J. Östman. – Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1969. – P. 533–539.

266. Hu, W.L. Plasma resistin associated with unstable angina [Text] / W.L. Hu., S.B. Qiao, Q. Hou // Chin Med J. – 2007. – Vol. 120(10). – P. 871–875.

267. Hu, W.L. Plasma resistin associated with unstable angina [Text] / W.L. Hu, S.B. Qiao, Q. Hou // Chin Med J. – 2007. – Vol. 120(10). – P. 871–875.

268. Husain, G.M. Beneficial effect of Hypericum perforatum on depression and anxiety in a type 2 diabetic rat model [Text] / G.M Husain, S.S. Chatterjee, P.N. Singh // Acta Poloniae Pharmaceutica. – 2011. – Vol. 68(6). – P. 913–918.

269. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome [Text] / E. Ferrannini [et al.] // Diabetologia. – 2016. – Vol. 34, No 6. – P. 416–422.

270. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion [Text] / A. Festa [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108, No 15. – P. 1822–1830.

271. Inoue, M. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life [Text] / M. Inoue, E.F. Sato, M. Nishikawa // Current Med Chem. – 2003. – Vol. 10(23). – P. 2495–2505.

272. Inoue, T. High molecular weight adiponectin as a predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease [Text] / T. Inoue // Am J Cardiol. – 2007 Aug 15. – Vol. 100(4). – P. 569–574.

273. Insulin resistance and plasma triglyceride level are differently related to cardiac hypertrophy and arterial stiffening in hypertensive subjects [Text] / L.

Landsberg, P. Bricca, P. Lantelme [et al.] // *Vasc Health Risk Manag.* – 2006. – Vol. 2(4). – P. 485–490.

274. Is insulin the link between hypertension and obesity? [Text] / A.R. Christlieb, A.S. Krolewski, J.H. Warram, J.S. Soeldner // *Hypertension.* – 1985. – Vol. 7, No 6, Pt 2. – P. 1154–1157.

275. Jarrett, R.J. Insulin and atheroma [Text] / R.J. Jarrett // *Lancet.* – 1987. – Vol. 1, No 8544. – P. 1272.

276. Jahad Alghamidi. Risk of Neuropsychiatric Adverse Effects of Lipid-Lowering Drugs: A Mendelian Randomization Study / Jahad Alghamidi, Sabine Matou-Nasri, Faisal Alghamidi et al. // *J. Neuropsychopharmacol.* № 21(12). 2018.- P. 1067–1075

277. John, H.J. Hypertension and diabetes [Text] / H.J. John // *Ann. Intern. Med.* – 1932. – Vol. 5. – P. 1462–1486.

278. Kaplan, N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension [Text] / N.M. Kaplan // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 149, No 7. – P. 1514–1520.

279. Kelli, H.M. Cardio metabolic syndrome: a global epidemic [Text] / H.M. Kelli, I. Kassas, O.M. Lattouf // *J. Diabetes Metab.* – 2015. – Vol. 6, No 3. – P. 2–14.

280. Kim, Y.W. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease [Text] / Y.W. Kim, T.V. Bysova // *Blood.* – 2014. – Vol. 123(5). – P. 62–81.

281. Kylin, E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykaemie-Hyperurikaemie-Syndrom [Text] / E. Kylin // *Z. Inn. Med.* – 1923. – Bd. 44. – S. 105–127. [Article in German]

282. Landsberg, L. Diet, obesity, and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis [Text] / L. Landsberg // *Q. J. Med.* – 1986. – Vol. 61, No 236. – P. 1081–1090.

283. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass [Text] / E. Avelar, T. V. Cloward, J. M. Walker [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49(1). – P. 34–39.

284. Leptin signaling in the nucleus tractus solitarii increases sympathetic nerve activity to the kidney [Text] / A.L. Mark, K. Agassandian, D.A. Morgan [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 53(2). – P. 566–570.

285. Levit, D.G. Human serum albumin homeostasis: new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements [Text] / D.G. Levit, M.D. Levit // Int J Gen Med. – 2016; 15(9): P. 229–255.

286. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study [Text] / J.S. Yudkin, I. Juhan-Vague, E. Hawe [et al.] // Metabolism. – 2004. – Vol. 53, No 7. - P. 852–857.

287. Macrae F. Linton. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis /Macrae F. Linton, Patricia G Yancey, Sean S Davies, W. Gray Jerome, Edward F. Linton, Wenliang L Song, et all. // National library of Medicine/№3. 2019.-P.231-245

288. Major, S.G. Blood pressure in diabetes mellitus: a statistical study [Text] / S.G. Major // Arch. Intern. Med. – 1929. – Vol. 44. – P. 797-812.

289. Malik, B. Chicory inulin: a versatile biopolymer with nutritional and therapeutic properties [Text] / B. Malik, R.U. Rehman // Medicinal and aromatic plants / eds. T. Aftab, K. Hakeem, R. // Springer Nature Switzerland AG, 2021. – P. 373–390.

290. Mamedov, M.N. Men's health problems in cardiology [Text] / M.N. Mamedov. – Moscow: MIG Meditsinskaya kniga, 2013. – 88 p.

291. Maranon, G. Über Hypertonie und Zuckerkrankheit [Text] / G. Maranon // Z. Inn. Med. – 1922. – Bd. 43. – S. 169–176. [Article in German]

292. Marnette, L.J. Oxiradicals and DNA damage [Text] / L.J. Marnette // Carcinogenesis. – 2000. – Vol. 21(3). – P. 361–370.

293. Matsuzawa, Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin [Text] / Y. Matsuzawa // Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci. – 2010. – Vol. 86, No 2. – P. 131–141.

294. Melania Gaggini. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia /Melania Gaggini, Francesca Gorini, Cristina Vassalle //Int J. Mol. Sci. № 24(1).2023.- P.78-98.

295. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake [Text] / G. Boden, X. Chen, J. Ruiz [et al.] // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 93, No 6. – P. 2438–2446.

296. Mehnert, H. Hypertonie und Diabetes mellitus [Text] / H. Mehnert, H. Kuhlmann // Deutsch. Med. J. – 1968. – Bd. 19, Nr. 1–2. – S. 567–571. [Article in German]

297. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis [Text] / T.H. Heiskanen, L.K. Niskanen, J.J. Hintikka [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2006. – Vol. 67, No 9. – P. 1422–1427.

298. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators [Text] / D. Vancampfort, K. Vansteelandt, C.U. Correll [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2013. – Vol. 170, No 3. – P. 265–274.

299. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study [Text] / M. Mamedov, N. Suslonova, I. Lisenkova [et al.] // Diab Vasc Dis Res. – 2007. – Vol. 4(1). – P. 46–47.

300. Miłośz, D. Adiponectinemia, inflammatory process activity, and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome with ST elevation in relation to the severity of lesions in the coronary arteries [Text] / D. Miłośz, L. Czupryniak, M. Saryusz-Wolska // Pol Arch Med Wewn. – 2007 Aug. – Vol. 117(8). – P. 343–349.

301. Natural bioactive compounds from winery by-products as health promoters: a review [Text] / A. Teixeira [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15. – P. 15638–15678.

302. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin [Text] / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 2473–2476.

303. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents [Text] / R. Weiss, J. Dziura, T.S. Burgert [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, No 23. – P. 2362–2374.

304. Obesity is the key determinant of cardiovascular risk factors in the Hong Kong Chinese population: cross-sectional clinic-based study [Text] / Z.S. Lee, J.A. Critchley, J.C. Chan [et al.] // *Hong Kong Med. J.* – 2000. – Vol. 6, No 1. – P. 13–23.

305. O'Hare, J.P. Glucose tolerance test in chronic vascular hypertension [Text] / J.P. O'Hare // *Am. J. Med. Sci.* – 1920. – Vol. 160. – P. 366–369.

306. Otsuka, F. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease [Text] / F. Otsuka, S. Sugiyama, S. Kojima // *J Am Coll Cardiol.* – 2006 Sep 19. – Vol. 48(6). – P. 1155–1162.

307. Phytotherapy in the Management of Diabetes [Text] / Paolo Govema, Giulia Bainsi, Vittoria Borgonetti, Giulia Cettolin [et al.] // *Molecules*. – 2018 Jan. – 23(1): 105.

308. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men [Text] / T. Pischon, C.J. Girman, G.S. Hotamisligil [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291(14). – P. 1730–1737.

309. Polunina, T.E. Medicamentous hepatitis [Text] / T.E. Polunina, I.V. Maev // *Farmateka*. – 2006. - N 12.

310. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) [Text] / S.M. Haffner, R.A. Valdez, H.P. Hazuda [et al.] // *Diabetes*. – 1992. – Vol. 41, N 6. – P. 715–722.

311. Quercetin protects cutaneous tissue associated cell types including sensory neurons from oxidative stress induced by glutathione depletion: cooperative effects of ascorbic acid [Text] / S.D. Skaper [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 1997. – V.22 (4). – P.669-678.

312. Radu, B.M. Dual effect of methylglyoxal on the intracellular Ca²⁺ signaling and neurite outgrowth in mouse sensory neurons [Text] / B.M. Radu, S.H. Dumitrescu, C.C. Mustaciosu // *Cell Mol Neurobiol.* – 2012. – V.32(6). – P.1047-1057.

313. Rahal, A., Kumar, A., Singh, V. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The interplay [Text] / A. Rahal, A. Kumar, V. Singh // *Biomed Res.* – 2014. – 2014. - 761264.

314. Reaven, G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease [Text] / G. Reaven // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, No 3. – P. 286–288.

315. Reaven, G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease [Text] / G.M. Reaven // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37, No 12. – P. 1595–1607.

316. Reaven, G.M. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system [Text] / G.M. Reaven, H. Lithell, L. Landsberg // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334, No 6. – P. 374–381.

317. Regenauer, A. Prognostic aspects of metabolic syndrome. Is the "good living" syndrome regarded seriously enough in general insurance medicine practice? [Text] / A. Regenauer // *Versicherungsmedizin.* – 1996. – Vol. 48, No 5. – P. 161–169. [Article in German]

318. Renin-angiotensin-aldosterone system intervention in the cardiometabolic syndrome and cardio-renal protection [Text] / A. Whaley-Connell, B.S. Pavey, K. Chaudhary [et al.] // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 1, No 1. – P. 27–35.

319. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis [Text] / H.S. Jung, K.H. Park, Y.M. Cho [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2006. – Vol. 69(1). – P. 76–85.

320. Resnick, L.M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "syndrome X" [Text] / L.M. Resnick // *Am. J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 6, No 4. – P. 123S–134S.

321. Right ventricular fat infiltration in asymptomatic subjects: observations from ECG-gated 16-slice multidetector CT [Text] / E. Kim, Y.H. Choe, B.K. Han [et al.] // *J Comput Assist Tomogr.* – 2007. – Vol. 31(1). – P. 22–28.

322. Rondeau, P. Compositions and chemical variability of grape pomaces from French vineyard [Text] / P. Rondeau, F. Gambier, F. Jolibert, N. Brosse // *Industrial Crops and Products.* – May 2013. – Vol. 43. – P. 251–254.

323. Root, H.F. Arteriosclerosis and hypertension in diabetes [Text] / H.F. Root, T.P. Sharkey // *Ann. Intern. Med.* – 1936. – Vol. 9. – P. 873–882.

324. Salinity effect on nutritional value, chemical composition, and bioactive compounds content of *Cichorium spinosum* L. [Text] / S.A. Petropoulos, E. Levizou, G. Ntatsi [et al.] // *Food Chemistry.* – 2016. – 214: P. 129–136.

325. Satish Ramcumar. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects/ Satish Ramcumar, Ajay Raghunath, Sudhakshini Raghunath // *Acta Cardiology.* № 32(6): 2016.- P.631–639.

326. Savage, P.J. Insulin and atherosclerosis: villain, accomplice, or innocent bystander [Text] / P.J. Savage, M.F. Soad // *Br. Heart J.* – 1993. – Vol. 69, No 6. – P. 473–475.

327. Schulze, M.B. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes [Text] / M.B. Schulze, ShaiI, E.B. Rimm // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54(2). – P. 534–539.

328. Shakhno, E.A. Use of L-arginine immobilized on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction [Text] / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya // *Research Result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Vol.2, No 1(2). – P. 30-35.

329. Snedecock, S.J. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy [Text] / S.J. Snedecock, L. Sudharshan, J.C. Cappeleri // *Pain Pract.* – 2014. – Vol. 14(2). – P. 167–184.

330. Suganami, T. Paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor

alpha [Text] / T. Suganami, J. Nishida, Y.A. Ogawa // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25(10). – P. 2062–2068.

331. Swoap, S.J. The full expression of fasting-induced torpor requires beta 3-adrenergic receptor signaling [Text] / S.J. Swoap, M.J. Gutilla // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26. – P. 241–245.

332. Tabit, C.E. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical [Text] / C.E. Tabit, W.B Chung // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* – 2013. – Vol. 11(1). – P. 61–74.

333. Tentolouris, N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome [Text] / N. Tentolouris, G.M Argyrakopoulou, N. Katsilambros // *Neuromolecular Med.* – 2008. – Vol. 10(3). – P. 169–178.

334. Terenina, M.B. Essential oil of oregano as an inhibitor of oxidation of higher fatty acids [Text] / M.B. Terenina, T.A. Misharina, N.I. Krikunova // *Applied Biochemistry and Microbiology.* – 2011. – Vol. 47. – P. 490–494.

335. The metabolic syndrome – a new worldwide definition [Text] / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, N 9491. – P. 1059–1062.

336. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool. Report of a WHO Expert Consultation [Text] / R.K. Simmons, K.G. Alberti, E.A. Gale [et al.] // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53, N 4. – P. 600–605.

337. The reversibility of the vitamin C redox system: Electrochemical reasons and biological aspects [Text] / H. Sapper [et al.] // *Z. Naturforsch.* – 2016. – V. 37. – P. 942–946.

338. Turk, Z. Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications [Text] / Z. Turk // *Physiol Res.* – 2010. - N59(2). – P.147-156.

339. Uribari, J. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation end products: two links to inflammatory response, oxidative stress and aging [Text] / J. Uribari, W. Cai, M. Peppia // *J GerontolA Biol Sci Med Sci.* – 2007. – Vol. 62. – P. 427–433.

340. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease [Text] / J. Vague // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1956. – Vol. 4, N 1. – P. 20–34.

341. Vazzana, N. Diabetes mellitus and thrombosis [Text] / N. Vazzana, P. Ranalli // *Thromb Res.* – 2012. – Vol. 129. – P. 371–377.

342. Visceral obesity in men: Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels [Text] / Pouliot MC, Després JP, Nadeau A [et al.] // *Diabetes.* – 1992. – Vol. 41, N 7. – P. 826–834.

343. Von Eynatten, M. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease [Text] / M. Von Eynatten, A. Hamann // *Clin Chem.* – 2006. – Vol. 52 (5). – P. 853–859.

344. Wang, T.J. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation [Text] / T.J. Wang // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292 (20). – P. 2471–2477.

345. Wang, W.L. High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome [Text] / W.L. Wang, D.Y. Chen, J. Cao [et al.] // *Chin Med J.* – 2007. – Vol. 120(10). – P. 871–875.

346. Wong, C.Y. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity [Text] / C.Y. Wong, T. O'Moore-Sullivan, R. Leano // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 4 (3). – P. 611–616.

347. Xiaoling Lee. Effect of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis / Xiaoling Lee, Nina C. Weber, Danny M. Cohn // *J. Clin. Medicine* № 10(11). 2021. - P. 2419.

348. Yang, J. The expanding landscape of the thiol redox proteome [Text] / J. Yang, K.S. Carroll, D.C. Liebler // *Mol Cell Proteomics.* – 2016. – Vol. 15, N 1. – P. 1–11.

349. Zhang, F.F. Effects of kaempferol quercetin on cytochrome 450 activities in primarily cultured and hepatocytes [Text] / F.F. Zhang, Y.F. Zhang, H.J. Zhu // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2016. – Vol. 35, N 1. – P. 18–22.

350. Zimmet, P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view [Text] / P. Zimmet, J. Shaw, K.G. Alberti // Diabet. Med. – 2013. – Vol. 20, N 9. – P. 693–702.

Публикации по теме диссертации

Статьи, опубликованные в рецензируемых и рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан журналах:

[1-А]. Юлдашева, У.П. Фитотерапия сосудистых осложнений сахарного диабета [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, С.Н. Исмамов.// «Вестник Авиценны». - № 1-2.- 2006. - С. 608-613.

[2-А]. Юлдашева, У.П. Экспериментальное изучение экстракта «Гура-об» на секрецию желудка [Текст] /Б.А. Ишанкулова, С.Н. Исмамов, У.П. Юлдашева// «Вестник Авиценны». - № 2.- 2010. - С. 103-106.

[3-А]. Юлдашева, У.П. Гипогликемическое действие антидиабетического сбора «Чорбарг» в эксперименте [Текст] / Б.А. Ишанкулова, М.Х. Музафарова, У.П. Юлдашева.// «Вестник Авиценны». - № 1.- 2011. - С. 94-97.

[4-А]. Юлдашева, У.П. Влияние жидкого экстракта «Гура-об» на секрецию желудка у кроликов [Текст] / Б.А. Ишанкулова, С.Н. Исмамов, У.П. Юлдашева// Проблемы Гастроэнтерологии, № 2.- 2012 г. - С.132-134.

[5-А]. Юлдашева, У.П. Сравнительная характеристика некоторых сахароснижающих растений Таджикистана и антидиабетических сборов на их основе [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, М.В. Урунова //«Вестник Авиценны», № 1.- 2013. - С. 121-125.

[6-А]. Юлдашева, У.П. Принсипҳои асосии фитотерапияи синдроми метаболитикӣ [Матн] / У.П. Юлдашева, Ф.Ш. Талбов //«Авчи Зухал», № 2.- 2020. - С. 80-86.

[7-А]. Юлдашева, У.П. Влияние листьев шелковицы белой и крапивы двудомной на основные патогенетические звенья метаболического синдрома [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, М.В. Урунова // «Проблемы гастроэнтерологии» №2.- 2021. - С.49-52.

[8-А]. Юлдашева, У.П. Роль лекарственных растений в фитотерапии сосудистых осложнений сахарного диабета [Текст] /У.П. Юлдашева,

М.В.Урунова// "Научно- медицинский Вестник" Центрального Черноземья, №89.- 2022. - С.70-74.

[9-А]. Юлдашева, У.П. Гепатопротекторная активность лекарственного сбора «Маранкхуч», созданного на основе растительного сырья Таджикистана. [Текст] / У.П. Юлдашева, Б.А.Ишанкулова // «Проблемы гастроэнтерологии» №3 (85), 2023. -С.20-24.

[10-А]. Юлдашева, У.П. Омӯзиши мукоисавии таъсири кандпасткунии баъзе растаниҳои шифобахш дар диабетии аллоксани [Матн] / У.П. Юлдашева, Б.А.Ишанкулова, Ё.Ф. Хусейнова// «Авчи Зухал». №1.- 2024.-С.119-123

[11-А]. Юлдашева, У.П. Таъсири чамъҳои «Маранкхуч», «Чорору» ва «Хушкғӯра» ба ҳолати функционалии чигар [Матн] /У.П. Юлдашева, Б.А.Ишанкулова, М.Х.Насруллоева // «Авчи Зухал» № 1.- 2024- С. 124-131

Научные статьи и тезисы, опубликованные в сборниках и других научно-практических изданиях

[12-А]. Юлдашева, У.П. Влияние сока незрелых фруктов на секрецию желудка в эксперименте [Текст] / Б.А. Ишанкулова, С.Н.Исмаилов, У.П. Юлдашева// XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 2008. - С.630.

[13-А]. Юлдашева, У.П. Антидиабетические сборы на основе лекарственных растений Таджикистана [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, П.И. Долимова, З.М. Тулаганова// XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 2009. - С.667.

[14-А]. Юлдашева, У.П. Фитотерапия сахарного диабета в эксперименте [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, Ф.М. Ходжаева, М.М Эгамова // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 2009.- С.666.

[15-А]. Юлдашева, У.П. Гипогликемическое и антиоксидантное действие сбора «Маранкхуч» [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, П.И. Долимова // Материалы годичной 57-ой научно-практической конференции ТГМУ.-2009. - С.647-649.

[16-A]. Юлдашева, У.П. Гиполипидемическое действие настоя листьев винограда культурного [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, С.Г. Мироджова, М.Х. Музафарова// XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство».- 2010. - Стр.630

[17-A]. Юлдашева, У.П. Стимулятор желудочного сока на основе незрелых плодов винограда [Текст] / Б.А. Ишанкулова, С.Н. Исматов, У.П. Юлдашева//Материалы 17-ой Российской Гастроэнтерологической Недели, XXI том №5.- 2011. - С.137.

[18-A]. Юлдашева, У.П. Экспериментальное изучение седативного действия сбора «Чордору» [Текст] / У.П. Юлдашева, Ф.У Курбанова// Материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых ТГМУ.- 2010. - С.158-160.

[19-A]. Юлдашева, У.П. Влияние антидиабетических сборов на течение экспериментального сахарного диабета [Текст] / У.П. Юлдашева, Б.А. Ишанкулова// XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 2011. - С.630.

[20-A]. Юлдашева, У.П. Фитотерапия дислипидемий при экспериментальном сахарном диабете [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева//. Материалы годичной 59-ой научно-практической конференции ТГМУ.- 2011. -С.63-64.

[21-A]. Юлдашева, У.П. Фитофармакологии Шарқ ва рушди он [Матн] / Б.А. Ишанкулова, М.В. Урунова, У.П. Юлдашева//«Авчи Зухал».- №4.- 2012. - С. 79-83.

[22-A]. Юлдашева, У.П. Влияние некоторых лекарственных растений на содержание МДА при экспериментальном сахарном диабете [Текст] /Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева// Материалы годичной 60-ой научно-практической конференции ТГМУ.- 2012. - С. 172.

[23-A]. Юлдашева, У.П. Таърихи омӯзиши гиёҳҳои шифобахши Тоҷикистон ва рушди он [Текст] / У.П. Юлдашева, М.В. Урунова //Материалы годичной 61-ой научно-практической конференции ТГМУ.- 2013. - С. 56-57.

[24-А]. Юлдашева, У.П. Сравнительное гипогликемическое действие сборов «Маранкхуч» и «Чордору» [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, С.Эгамбердиева// Материалы годичной 62-ой научно-практической конференции ТГМУ.- 2014. - С. 326-327.

[25-А]. Юлдашева, У.П. Некоторые фармакологические свойства сухого экстракта незрелых плодов винограда. [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, Ш.Н. Халилова, М.В. Урунова// Гастроэнтерология, Гепатология, Колопроктология.- № 6.-2015.- Стр. 256.

[26-А]. Юлдашева, У.П. Фитотерапия аллоксанового диабета у крыс [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, М.Х. Музафарова// Материалы XXII Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство».-2015.- Стр. 210.

[27-А]. Юлдашева, У.П. Изучение седативного действия сбора «Чордору» в эксперименте [Текст] / У.П. Юлдашева, Б.А. Ишанкулова// Материалы годичной 64-ой научно-практической конференции ТГМУ.- 2016. - С. 605-607.

[28-А]. Юлдашева, У.П. Экспериментальное изучение сбора «Чордору» на различных моделях гипергликемии [Текст] /Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, С.Н. Исматов, М.В. Урунова//XIII Российский национальный Конгресс «Человек и лекарство».- 2016.-С. 85.

[29-А] Юлдашева У.П. Сахароснижающие свойства некоторых лекарственных растений Таджикистана (в эксперименте) [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П. Юлдашева, М.В.Урунова //«Вестник КГМА».- № 5.- 2017 г. - С.59-63.

[30-А]. Юлдашева, У.П. Оценка гипогликемического действия сбора «Маранкхуч» при экспериментальном диабете [Текст] / У.П. Юлдашева, С.М. Жуманбаев// Республиканская конференция ТНУ на тему «Актуальные вопросы медицины и фармации».- 2018. - С.493 -495.

[31-А]. Юлдашева, У.П. Сравнительное изучение антидиабетического действия сборов «Маранкхуч» и «Чордору» [Текст] / Б.А. Ишанкулова, У.П.

Юлдашева //Материалы годичной 67-ой научно-практической конференции. ТГМУ.- 2019. С.69 -70

[32-А]. Юлдашева, У.П. Изучение влияния сбора «Маранкхуч» на инсулинорезистентность [Текст] / У.П. Юлдашева, М.Х. Музафарова// Материалы I Республиканской конференции Фармакологов с международным участием.- 2020.-С.65-66

[33-А]. Юлдашева, У.П. Изучение эффективности сбора "Маранкхуч" на течение экспериментального СД [Текст] /У.П. Юлдашева // «Новый день в медицине».- 2020.-С.87

[34-А]. Юлдашева, У.П. Изучение сборов "Маранкхуч" и "Чордору" [Текст] "Фармакология разных стран" Материалы V международной научно-практической конференции Курского гос. медицинсого университета.- 2022.- с. 196-199

[35-А]. Юлдашева, У.П. Ожирение маркер метаболического синдрома [Текст] /У.П. Юлдашева // «Научная и инновационная терапия».-№3.2023. - С.142-145

[36-А]. Юлдашева, У.П. Эффективность сбора «Хушкгура» при экспериментальной модели ожирения [Текст] / У.П. Юлдашева, Б.А. Ишанкулова // Материалы 71 научно-практической конференции ТГМУ им Абуали ибни Сино.- Том №2. -2023.- С151-153

Патент на изобретение

Ишанкулова Б.А., Юлдашева У.П., нахуспатенти ба ихтирои «Омехтаи зиддидиабети Маранкхуч» № ТЈ 331 14.05.2010