



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104161** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 36/00
A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 07752	(72) Винахідник(и): Марчишин Світлана Михайлівна (UA), Савич Альона Олександрівна (UA), Кошова Олена Юріївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.08.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.01.2016	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО" МОЗ УКРАЇНИ, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.01.2016, Бюл.№ 1	

(54) ЗБІР ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

(57) Реферат:

Збір лікарських рослин для лікування хворих на цукровий діабет II типу включає хвоща польового траву, звіробою траву, чорниці листя та додатково містить бузини квітки, оману кореневища і корені, липи квітки, споришу траву, листя кропиви.

UA 104161 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме лікарських фітопрепаратів, і може бути використана для лікування хворих на цукровий діабет, як самостійно, так і в складі комплексної терапії.

5 Цукровий діабет є глобальною медико-соціальною проблемою, що обумовлено епідеміологічним характером розповсюдження цього захворювання та розвитком мікро- і макроангіопатій, які суттєво знижують якість та тривалість життя хворих.

Основними патогенетичними механізмами цукрового діабету типу II є інсулінорезистентність, дисфункція β -клітин підшлункової залози та надлишкове утворення глюкози печінкою. Фармакотерапія цукрового діабету II типу повинна бути спрямована на збереження (або поліпшення) функції β -клітин підшлункової залози, підвищення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну, стабілізацію рівня глікемії та відновлення метаболізму в цілому. Для цього необхідно застосовувати препарати з різнонаправленою дією або комбіновану терапію, спрямовану на різні ланки патогенезу цукрового діабету типу II.

15 У цьому аспекті перспективним є створення засобів на основі лікарських рослин, застосування яких у терапії цукрового діабету має багатобачковий емпіричний досвід народної медицини і на сучасному етапі доповнюється все новими даними науки про механізми їх дії.

Відомий збір лікарських рослин "Арфазетин" для лікування цукрового діабету типу II, що містить чорниці звичайної пагони, квасолі звичайної стулки плодів, елеутерококу колючого кореневище і корені, шипшини плоди, хвоща польового траву, звіробою траву, ромашки квітки [1]. Даний фітозасіб використовують для лікування хворих на цукровий діабет у формі настою, який призначають перорально по 100 мл 2 рази на день за 30 хв. до їди.

Недоліком відомого збору є недостатня фармакологічна активність, що впливає з обмеженого вмісту фармакологічно активних сполук компонентів рослинного походження із антиоксидантною, гепатопротекторною, кардіопротекторною дією та його небажане застосування, зокрема під час вагітності, при гіпертонічній хворобі та у педіатричній практиці, через наявність кореневища і коренів елеутерокока.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити відомий збір, в якому шляхом зміни складу його інгредієнтів, спрямованої на збільшення вмісту біологічно активних речовин з протизапальною, антиоксидантною, гепатопротекторною, кардіопротекторною, гастропротекторною дією, що, у свою чергу, приводить до посилення детоксикаційної спроможності організму при лікуванні хворих на цукровий діабет II типу, а отже до підвищення фармакологічної активності збору в цілому. До складу заявленого збору входять кореневище та корені оману, які багаті на інсулін, що сприяє зниженню глюкози в крові та нормалізації жирового обміну; листя кропиви, яке містить значну кількість аскорбінової кислоти, що проявляє антиоксидантну дію; каротиноїдів, що позитивно впливають на функцію органів зору; вітаміну К, що має кровоспинну дію. Квітки липи містять багато вітаміну С, каротиноїдів, флавоноїдів, що мають загальнозміцнюючу та адаптогенну дію.

40 При вирішенні технічної задачі було взято до уваги також те, що фармакологічно активні сполуки з протизапальною, антиоксидантною, гепатопротекторною, кардіопротекторною, гастропротекторною дією у значних кількостях містяться і в бузини квітках, споришу траві, звіробою траві.

45 Виходячи з наведеного, поставлена задача вирішується тим, що збір лікарських рослин для лікування хворих на цукровий діабет II типу, до складу якого входять хвоща польового трава, звіробою трава, чорниці листя, відповідно до корисної моделі, додатково містить бузини квітки, оману кореневища і корені, липи квітки, споришу траву, кропиви листя, при чому усі інгредієнти взяті у наступному співвідношенні, мас. ч.:

хвоща польового трава	2,0
звіробою трава	1,0
чорниці листя	3,0
бузини квітки	1,0
оману кореневища і корені	1,0
липи квітки	1,0
споришу траву	1,0
кропиви листя	1,0.

Заявлений збір готують наступним чином.

Зібрану та висушену за нормативними правилами заготівлі лікарську рослинну сировину зважують у наступній кількості, з розрахунку на 100 г готового продукту, а саме:

хвоща польового трава	18,2
звіробою трава	9,1
чорниці листя	27,3

бузини квітки	9,1
оману кореневища і корені	9,1
липи квітки	9,1
споришу трава	9,1
кропиви листя	9,1.

Подрібнюють зважені матеріали до відповідного розміру частинок: квітки, трава, листки - до 5 мм; кореневище з коренями - до 3 мм. Подрібнені інгредієнти просіюють через сито з розміром отворів 0,2 мм. Змішування рослинних компонентів виконують на листку паперу, у широкій ступці або порцеляновій чашці за допомогою шпателя або лопатки. Спочатку змішують рослинні матеріали, прописані в меншій кількості, потім поступово додають прописані в більшій кількості.

- 5 З метою лікування хворих на цукровий діабет II типу використовують збір у формі відвару при співвідношенні 1:10. Для цього беруть 20 г збору заливають його 240 мл води (з урахуванням коефіцієнта водопоглинання $K_v = 2$), нагрівають на киплячій водяній бані протягом 30 хв., потім охолоджують при кімнатній температурі протягом 10 хв., проціджують та
- 10 віджимають сировину, добавляють воду, доводячи відвар до 200 мл. Зазначений фітозасіб вживають усередину по 100 мл 2 рази на день за 30 хв. до їди.

Корисна модель ілюструється прикладами.

- 15 Приклад 1. Досліджено кількісний вміст та якісний склад заявленого збору на вміст біологічно активних речовин, які зумовлюють фармакологічну активність. Результати наведено у таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Кількісний вміст біологічно активних речовин у водних та водно-спиртових витягах збору антидіабетичного

БАР	Аскорбінова кислота	Дубильні речовини	Органічні кислоти	Флавоноїди	Гідроксикоричні кислоти
%	0,13	6,86	2,5	1,37	3,22

Примітка: БАР - біологічно активна речовина

Таблиця 2

Вміст макро- та мікроелементів

Елементи	Na	K	Ca	Mg	Fe	Si	Zn	Mn	Ni	Cd	P	Se	Cr
Вміст, мг/кг	408	7255	8910	3714	49	3,4	7,8	87	н/в	0,031	2275	0,95	0,57

Примітка: н/в - не виявлено

- 20 Приклад 2. Визначення гіпоглікемічної дії збору на щурах з нормальним глюкозним гомеостазом.

- Для визначення гіпоглікемічної дії рослинний збір вводили у дозах 3, 6 і 9 мг/кг нормоглікемічним щурам самицям масою 250-300 г внутрішньошлунково протягом 3-х діб. Контрольні тварини отримували воду. Рівень глюкози у зразках крові, що отримали з хвостової вени тварин, визначали у динаміці: вихідні дані, через 1, 2 і 3 години після введення збору
- 25 глюкозооксидазним методом за допомогою тест-наборів "Глюкоза-Д" фірми "Філісіт-Діагностика" (Україна).

Отримані дані представлено у таблиці 3.

Таблиця 3

Динаміка гіпоглікемічної дії збору антидіабетичного при внутрішньошлунковому введенні нормоглікемічним щурам ($M \pm m$)

Групи тварин	Доза, мл/кг	Концентрація глюкози, ммоль/л			
		Вихідні значення	1 год.	2 год.	3 год.
Негативний контроль	-	3,2±0,1	3,6±0,2	3,7±0,3	3,4±0,16
Рослинний збір	3,0	3,2±0,2	3,3±0,1	3,3 ±0,1	3,09±0,13
	6,0	3,04±0,2	3,4±0,07	3,4±0,1	3,3±0,2
	9,0	3,3±0,4	3,3±0,1	3,4±0,09	3,26±0,16

Примітка. n=5 - кількість тварин у кожній групі.

Проведене дослідження показало відсутність гіпоглікемічної дії збору, оскільки рівень глюкози під дією засобу не змінювався протягом всього терміну дослідження і не відрізнявся від значень негативного контролю (табл. 3). Отримані дані є закономірними, оскільки до складу збору входять трави, для яких не встановлені цукрознижуючі властивості. Трава хвоща польового (*Equiseti arvensis herba*), квіти бузини (*Sambuci flores*), трава звіробою (*Hyperici herba*), квітки липи (*Tiliae flores*), трава споришу (*Polygoni avicularis herba*), кропиви листя (*Urticae folia*) широко застосовуються в прописах народних рецептів зборів для лікування діабету як допоміжні. Винятком є кореневища і корені оману (*Inulae rhizomata et radices*) та листя чорниці (*Myrtilli folium*). Кореневища і корені оману містять до 44 % інуліну та слиз, для яких доведено в експерименті цукрознижуючу дію через вплив на глюкагоноподібний пептид 1 (GLP-1). Підвищення інуліном рівня GLP-1, який контролює більш ніж 50 % інсулінової відповіді на оральне застосування глюкози, приводить до поліпшення вуглеводного та ліпідного обміну. Листя чорниці здавна застосовуються у народній медицині для зниження цукру у крові. Але дані рослини складають дуже малу частку в загальному об'ємі збору - одну та дві частини відповідно. Проте, відсутність гіпоглікемічної дії за умов нормального глюкозного гомеостазу є позитивним фактом, оскільки можна передбачити м'яку гіпоглікемічну дію засобу у хворих на цукровий діабет, що дозволить знизити дозу високоактивних синтетичних гіпоглікемічних засобів при сумісному вживанні зі збором та уникнути розвитку надмірних гіпоглікемічних реакцій (гіпоглікемічної коми тощо).

Приклад 3. Визначення антидіабетичної дії збору антидіабетичного на моделі алоксанового діабету.

Експериментальний цукровий діабет викликали шляхом одноразового підшкірного введення алоксану в дозі 150 мг/кг щурам самицям масою 200-250 г [3]. Відвар рослинного збору вводили один раз на день внутрішньошлунково в дозах 3, 6 і 9 мл/кг щодня протягом одного тижня до моделювання експериментального діабету та протягом 10 діб експерименту. Контрольні тварини отримували воду в аналогічному режимі. Базальну глікемію визначали в динаміці: вихідний рівень та після введення алоксану - на 3-тю (період гострого розвитку гіперглікемії), на 8-му і 10-ту добу.

Стан глюкозного гомеостазу тварин на фоні модельної патології оцінювали за рівнем базальної глікемії та толерантністю до глюкози, яку визначали за допомогою внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ).

Внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози проводили наступним чином: після нічного голодування (16-18 годин) щурам вранці внутрішньоочеревинно вводили розчин глюкози у дозі 3 г/кг [2]. Концентрацію глюкози у крові, яку отримували з хвостової вени тварин, визначали до введення глюкози та через 15, 45 та 60 хвилин глюкозооксидазним методом [2].

Як інтегральний показник, який дає можливість оцінити ступінь розвитку гіперглікемічної реакції під час проведення ВЧТТГ на введення розчину вуглеводів та ефективність засобу, що вивчається, використовували інтегральний показник глікемії (ІПГ), для чого розраховували різницю між вихідними значеннями глікемії та значеннями глікемії у відповідний термін тесту, потім підсумовували отримані різниці на 20-й, 60-й і 120-й хвилині тесту.

У результаті введення алоксану у тварин з групи контрольної патології розвивалася виражена гіперглікемія, яка супроводжувалася клінічними ознаками цукрового діабету: явною глюкозурією та поліурією. На третю добу експерименту у тварин цієї групи рівень глюкози був

вищим за значення інтактного контролю у 5,1 разу. Вживаність складала 66,7 % тварин з групи. На 8-му і 10-ту добу експерименту рівень глікемії залишався на достатньо високому рівні і перевищував базальну глікемію інтактних тварин у 4,4 разу (табл. 4).

Таблиця 4

Вплив збору антидіабетичного на показники глюкозного гомеостазу щурів з алоксановим діабетом

Термін спостереження	Групи тварин				
	інтактний контроль (n=5)	контрольна патологія (алоксан, n=6)	Рослинний збір + алоксан		
			3 мл/кг (n=4)	6 мл/кг (n=4)	9 мл/кг (n=5)
Вживаність тварин, %					
3 доба	100 %	66,7 %	66,7 %	66,7 %	83,3 %
базальна глікемія, ммоль/л					
Вихідні Дані	3,17±0,09	3,23±0,28	3,17±0,17	3,04±0,15	3,34±0,35
3 доба	4,58±0,22	23,46±3,38*	22,95±2,16*	25,21±3,70*	16,88±2,01*
8 доба	2,96±0,16	19,03±2,31*	9,58±2,80*	16,07±1,71*	10,43±1,77**
10 доба	4,46±0,55	19,74±0,96*	15,20±1,11**	13,37±1,95**	8,97±1,41 **/**
Інтегральний показник глікемії, ммоль/л (ВОТТГ, глюкоза)					2 г/кг
10 доба	5,94±1,61	16,41±3,28#	13,50±13,86	8,46±3,23	5,61±2,15##

Примітка:

* - відмінності статистично значущі щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$ (за методом Ньюмана-Кейлса);

** - відмінності статистично значущі щодо значень контрольної патології (за методом Ньюмана-Кейлса);

*** - відмінності статистично значущі щодо значень збору у дозах 3 і 6 мл/кг, $p < 0,05$ (за методом Ньюмана-Кейлса);

- відмінності статистично значущі щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$ (за тестом LSD);

- відмінності статистично значущі щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$ (за тестом LSD).

5

По закінченні експериментів щурів декапітували під ефірним наркозом, для проведення біохімічного аналізу збирали кров і робили резекцію печінки для приготування сироватки та гомогенатів відповідно.

10 Вміст у сироватці крові глюкози, загального холестерину, активність маркерних ферментів цитолізу аланін- та аспартатамінотрансферази (ALT і AST) визначали за Райтманом та Френкелем.

Визначення рівня загального білка проводили за біуретовим методом, концентрації сечовини - за кольоровою реакцією з діацетилмонооксидом у сироватці крові.

15 У гомогенаті печінки досліджували рівень показників, які відображають інтенсивність процесів перикисного окиснення ліпідів: кінцевих продуктів деградації ненасичених жирних кислот мембранних фосfolіпідів - ТБК-реактивних (ТБК-Р) за методом Стальної І.Д. [3].

Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за рівнем відновленого глутатіону (GSH) за методом Bentler E.D. et al. [2] та каталази за методом Королюк М.А. [4].

Отримані дані наведено у таблиці 5.

20

Таблиця 5

Вплив рослинного збору на біохімічні показники крові та гомогенату печінки алоксандіабетичних тварин (M±m)

Показники	Групи тварин				
	інтактний контроль (n=6)	контрольна патологія (n=9)	Рослинний збір		
			3 мл/кг	6 мл/кг	9 мл/кг
У сироватці крові					
Глюкоза, ммоль/л	6,46±0,41	26,64±5,32*	21,93±4,59*	22,01±5,06 ($t_{1p}=0,06$) $t_{2p}=0,08$	12,03±2,00**
загальний білок, г/л	73,35±2,08	72,19±1,54	70,80±4,17	67,05±2,38	72,26±2,11
сечовина, ммоль/л	4,26±0,18	4,96±1,12	6,30±0,52	7,54±1,27	7,72±0,38
холестерин, ммоль/л	1,45±0,14	0,99±0,11* ($p=0,08$)	1,23±0,06	1,25±0,12	1,33±0,11 **($p=0,08$)
ALT, ммоль/год.л	0,65±0,06	1,01±0,14* ($p=0,06$)	0,59±0,06**	0,68±0,10**	0,54±0,09**
AST, ммоль/г.л	0,87±0,07	1,15±0,16* ($p=0,07$)	0,75±0,023** ($p=0,08$)	0,84±0,05	0,77±0,05 **($p=0,07$)
каталаза, мккат/л	1,56±0,18	0,81±0,15 *	0,86±0,31*	1,78±0,11**	1,77±0,26**
У гомогенаті печінки					
ТБК-Р, мкмоль/г	31,79±5,32	63,46±8,71*	16,03±4,75**	22,11±4,20**	44,61±8,56 **($p=0,08$)
GSH, мкмоль/г	1,42±0,23	2,75±0,26*	1,73±0,11	1,23±0,06	1,52±0,23 **

Примітка:

- * - відмінності статистично значущі щодо значень інтактного контролю, $p<0,05$;
- ** - відмінності статистично значущі щодо значень контрольної патології, $p<0,05$;
- *** - відмінності статистично значущі щодо значень препарату порівняння, $p<0,05$.

Результати дослідження показали, що найбільшу ефективність серед досліджуваних доз заявлений рослинний збір виявив у дозі 9 мл/кг. Профілактичне введення відвару збору у дозі 9 мл/кг сприяло зниженню виразності розвитку патології: на 3-ю добу спостерігали зниження рівня базальної глікемії у 1,4 разу у порівнянні з алоксандіабетичними тваринами.

Під дією збору у дозі 9 мл/кг спостерігали відновлення синтезу холестерину, зниження проявів синдрому цитолізу (достовірно знижувалася активність ALT і AST), відбувалася нормалізація балансу у системі ПОЛ/АОС (табл. 5).

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1994. - 4.1. - С. 551-563.
2. Modulation of Glucagon-like Peptide 1 and Energy Metabolism by Inulin and Oligofructose: Experimental Data // Nathalie M. Delzenne*, Patrice D. Cani and Audrey M. Neyrinck // American Society for Nutrition J. Nutr.-2007.- Vol. 137.- P 2547S-2551S. Mode of access: <http://jn.nutrition.Org/cgi/content/full/137/1/2547S>.
3. Горбенко Н.И. Метформин - средство выбора для предупреждения и уменьшения выраженности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н.И. Горбенко, М.Ю. Горшунская // Укр. медичний часопис. - 2005. - № 4 (48). - С. 29-35.
4. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.] // Diabetes Care. - 2004. - Vol. 27, № 5. - P. 1047-1053.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Збір лікарських рослин для лікування хворих на цукровий діабет II типу, що включає хвоща польового траву, звіробою траву, чорниці листя, який **відрізняється** тим, що додатково містить бузини квітки, омани кореневища і корені, липи квітки, споришу траву, кропиви листя, причому усі інгредієнти взяті у наступному співвідношенні, мас. ч.:

хвоща польового трава	2,0
звіробою трава	1,0
чорниці листя	3,0
бузини квітки	1,0
оману кореневища і корені	1,0
липи квітки	1,0
споришу траву	1,0
кропиви листя	1,0.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601