

© Коллектив авторов, 2008

А. А. Спасов¹, М. П. Самохина¹, А. Е. Буланов²

АНТИДИАБЕТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ГИМНЕМЫ ЛЕСНОЙ (ОБЗОР)

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;

² Российский НИИ здоровья, Москва, Россия

Обзор посвящен обсуждению химического состава, фармакологической активности и механизму гипогликемического действия Гимнемы лесной (*Gymnema sylvestre*). Анализируются физико-химические свойства и предполагаемая химическая природа тритерпеновых сапонинов их роль в регуляции гипергликемии и нормализации обменных процессов при сахарном диабете.

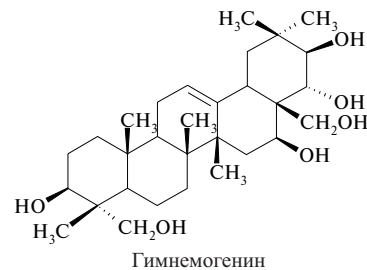
В последние годы благодаря поиску и внедрению новых групп лекарственных веществ, используемых при сахарном диабете (СД), в том числе и по механизму действия (секретогены, сенситайзеры инсулина, препараты, ингибирующие скорость всасывания углеводов в кишечнике, ингибиторы скорости продукции глюкозы печенью, селективные ингибиторы PPAR-γ рецепторов), получены новые возможности в достижении компенсации СД типа 2 и снижения частоты сосудистых осложнений [1 – 7]. Одним из современных направлений поиска является модуляция глюкозозависимой секреции инсулина гастроинтестинальными гормонами (инкретинами): глюкозозависимым инсулиносвобождающим пептидом (GIP), глюкагоноподобным пептидом (GLP-1) [1, 8, 9], которые регулируют активность секреции инсулина путем оптимизации его биосинтеза, способствуют пролиферации β-клеток, неогенезу островков Лангерганса и препятствуют клеточному апоптозу, что особенно важно при диабетической патологии. В связи с этим представилось интересным проанализировать имеющиеся литературные данные по фармакологическим свойствам тропической лианы Гимнемы лесной (ГЛ), экстракт которой обладает инкретинимиметическим механизмом действия [10, 11].

ГЛ (синонимы: *Periploca sylvestris* Willd., *Gymnema melicida* Edgew., *Asclepias gemnfta* Roxb.) — вьющееся растение из семейства Asclepiadaceae. Растет в открытом лесу на высоте 100 – 1000 м в Индии, Китае, Индонезии, Японии, Малайзии, Шри-Ланке, Вьетнаме и Южной Африке [12, 13]. Гимнема лесная использовалась в Китае и Индии на протяжении 2000 лет для контроля регуляции количества сахара при диабете и в качестве антимикробного средства [14 – 16].

Химическое строение биологически активных компонентов ГЛ

Фармакологические свойства ГЛ обусловлены группой более чем из 20 тритерпеновых сапонинов (ТС), известных как гимнемовые кислоты (ГК), которые являются пентациклическими, реже тетрациклическими соединениями, и имеют обобщенную формулу C₃₀H₄₈.

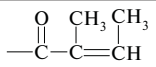
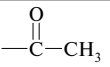
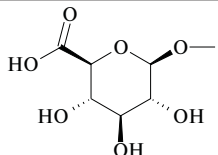
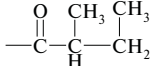
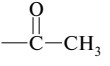
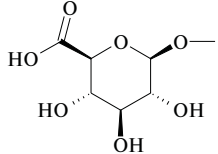
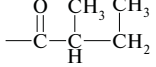
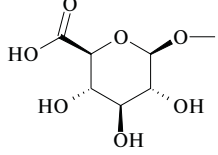
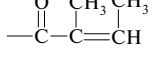
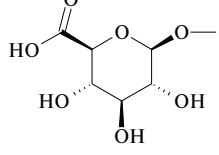
Листья ГЛ содержат 4 – 10 % сапонинов, включая ГК I – XVIII и гимнемосапонины I – V. Некоторые исследователи считают, что именно ГК V – VII обладают антидиабетической активностью [8, 14, 17, 18]. ГК включают собственно гимнемовые кислоты I – VII, гимнемозиды A-F и гимнемосапонины [19]. Основа всех ГК — гимнемогенин (3β,16β,21β,22β,23,28-гексаагидроксиолеан-12-ен).



ГК I, II, III и IV — компоненты, выделенные из листьев ГЛ, способны подавлять ощущение сладкого вкуса. Они все содержат остаток глюкуроновой кислоты и агликон — гимнемогенин эстерифицированный в положении 21 и 28 (табл. 1).

В структурах второго ряда ГК (V – VII) и (VIII – IX) эстерифицированные сапонины имеют оксигликозидный остаток, присоединяющийся к глюкуроновой кислоте, их структуры определены как 3-О-β-D-арабино-2-гексулопиранозил гимнемовых кислот III и IV [10, 20]. Из листьев ГЛ выделены новые ТС, агликоны которых имеют строение тетрациклического тритерпена (производные дамморана) и названные гипенозиды I – VII, а также сапонины — гимнемасины А, В, С и D. Агликоном у последних является гимнеманол — 3β,16β,22α,23,28-пентагидроксиолеан-12-ен. Некоторые из ГК содержат ацильную группу, в то время как гимнемосапонины — неацитилированные [19]. Таким образом, из выделенной общей фракции сапонинов удалось изолировать отдельные сапонины, и произвести расшифровку их структуры, интерпретируя результаты с помощью ЯМР (DQF-COSY, HMQC и HMBC), FABMS анализа [21].

Структура гимнемовых кислот

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Гимнемовая кислота I		H		H	
Гимнемовая кислота II		H		H	
Гимнемовая кислота III		H	H	H	
Гимнемовая кислота IV		H	H	H	

В состав углеводной части ТС входят обычно встречающиеся в растениях моносахариды: D-глюкоза, D-галактоза, D-ксилоза, D-глюконовая и D-галактуроновая кислоты, α -арабиноза, α -рамноза и α -фукоза. В углеводной цепи находится от 1 до 10 различных моносахаридов, отличающихся и местом присоединения, и способом связывания [16, 19].

Другими компонентами экстракта ГЛ являются гимнемозиды. Из гликозидной фракции ГЛ изолированы 6 тритерпеновых гликозидов — гимнемозиды a, b, c, d, e и f (табл. 2).

Физико-химические свойства ТС изменяются в широких пределах. Это большей частью аморфные вещества без характерной температуры плавления (обычно с разложением). В кристаллическом виде получены лишь отдельные представители, которые имели в своем составе не более 4 моносахаридных остатков, с увеличением числа моносахаридов повышается растворимость сапонинов в воде и других полярных растворителях. Сапонины с 1–4 моносахаридными остатками в воде растворяются плохо. ТС могут быть нейтральными и кислыми соединениями. Кислотный характер обуславливается наличием карбоксильных групп, находящихся как в молекуле сапогенина, так и в уоновых кислотах, если последние входят в состав углеводной части сапонины. Сильные кислоты расщепляют гликозидные связи у всех сапонинов. Сапонины, имеющие *o*-ацетилгликозидные связи, неустойчивы к действию щелочей. Кислые сапонины образуют соли, растворимые с одновалентными и нерастворимые с двухвалентными и многовалентными металлами. Многие сапонины образуют молекулярные

комплексы с белками, липидами, стеринами, танинами. Основное свойство ТС разрушать эритроциты с освобождением гемоглобина связано с образованием комплексов сапонины с холестерином мембраны эритроцитов, однако при пероральном введении сапонины теряют способность вызывать гемолиз [10, 21].

Основные механизмы влияния ГЛ на гомеостаз глюкозы

Проведенный анализ литературы позволяет предположить, что фармакологические эффекты при применении экстракта ГЛ реализуются с помощью следующих механизмов: модуляция активности инкретинов, стимуляция секреции и высвобождения инсулина, регенерация β -эндокриноцитов островков Лангерганса, активация ферментов, ответственных за утилизацию глюкозы, снижение всасывания глюкозы и жирных кислот в тонком кишечнике, влияние на восприятие сладкого вкуса. Известно, что в ответ на поступление пищи в кишечник вырабатываются гормоны, регулирующие инкреторную функцию, т. е. образование и секрецию гормонов островками поджелудочной железы. Данными свойствами обладают GLP-1 и GIP [6, 8, 9]. В экспериментальных исследованиях изучалось высвобождение GIP в портальную вену в ответ на внутридуоденальное введение D-глюкозы в присутствии экстракта ГЛ, обогащенного ГК, ингибиторами некоторых предполагаемых глюкозных сенсоров и транспортеров глюкозы в просвет кишечника [12]. Внутридуоденальное введение D-глюкозы дозозависимо увеличивало концентрацию портального иммунореактивного GIP. Это позволило предположить, что

экстракт листьев ГЛ повышает секрецию GIP эндокринными к-клетками тонкого кишечника [22].

Опубликованные результаты исследований позволяют предположить, что гипогликемическая активность ГЛ обусловлена стимуляцией высвобождения инсулина (и возможно регенерацией β -клеток островков Лангерганса), а также ферментов, ответственных за утилизацию глюкозы и ингибирование поглощения глюкозы в кишечнике [11, 23 – 25]. В настоящее время механизм гипогликемического действия ГЛ связывают с повышением высвобождения инсулина из инсулин-продуцирующих клеток [25].

При микроскопическом исследовании в группе животных, получавших экстракт ГЛ, ядра β -эндокриноцитов были достоверно увеличены в размерах во всех отделах железы при одинаковых объемной доле и площади панкреатических островков [26]. Полученные результаты вполне согласуются с материалами исследования, в котором авторы предположили, что применение ГЛ увеличивает эндогенный уровень инсулина, возможно, за счет регенерации β -клеток поджелудочной железы [17]. Значит, есть вероятность того, что гипертрофия β -эндокриноцитов происходит за счет влияния ГЛ на повышение секреции продукции GIP [19].

В экспериментах по изучению секреторной активности ГЛ у подопытных животных с экспериментальной формой иммунозависимого СД наблюдалось увеличение аутогенного гормона в крови, сочетающееся с гипогликемическим эффектом, что является прямым доказательством инсулинотропного эффекта препарата, основанного на стимулировании функционально способных β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [2]. Кроме того, по результатам исследования в группе животных с указанной патологией, получавших экстракт ГЛ, морфологические признаки апоптоза отсутствовали. Подтверждением этому является выявленный низкий уровень экспрессии p53 (ключевой фермент каскадного цикла, участвующий в протеолизе белков цитоплазмы и ядра клетки) и каспазы 3 (маркер активации “апоптоза изнутри”). Также отмечалось статистически значимое увеличение процентного отношения PCNA-позитивных клеток. Учитывая, что PCNA является маркером пролиферации, высокий уровень его экспрессии, скорее всего, является подтверждением репарации в ткани поджелудочной железы при иммунозависимом СД, что также подтверждается умеренной экспрессией Ki-67 [11, 26, 27].

Экстрапанкреатические эффекты экстракта ГЛ проявляются в пролонгации гипогликемического действия экзогенного инсулина, введенного собакам с удаленной поджелудочной железой, усилении его эффекта и удлинении времени, в течение которого наблюдалось снижение уровня глюкозы [11].

Использование экстракта ГЛ в лечении аллоксанового диабета у крыс способствует значительному увеличению продолжительности жизни животных. В экспериментах на кроликах с аллоксановым диабетом после применения ГЛ регистрировалось повышение активности фосфоорилазы, ферментов глюконеогенеза,

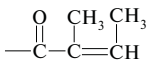
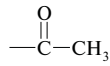
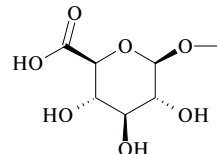
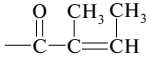
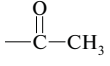
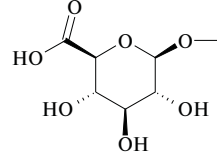
сорбитолдегидрогеназы [23, 28]. У мышей со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом при введении сапониновой фракции и тритерпеновых гликозидов (гимнемосапонин V и ГК I – IV), выделенных из метанолового экстракта листьев ГЛ, отмечено увеличение количества инсулина в плазме крови [29]. Применение экстракта ГЛ в течение 21 дня после интоксикации стрептозотоцином способствовало достоверному снижению в плазме крови уровня глюкозы, количества Hb_{A1c} , увеличению содержания инсулина и нормализации концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [26].

У крыс с диабетом после перорального назначения спиртовой фракции ГЛ (GS_3 и GS_4) в течение 60 дней уровень гликемии и инсулинемии восстанавливался до нормы, а в ткани поджелудочной железы удвоилось число островков Лангерганса и β -клеток [16, 24]. При этом отмечалась положительная динамика результатов теста толерантности к глюкозе. В работе [13] обосновано наличие гипогликемической активности у экстракта ГЛ за счет увеличения проницаемости клеточных мембран. Этот вывод нашел свое подтверждение в более поздних исследованиях изучения влияния фракции GS_4 на механизмы секреции инсулина *in vivo* [21]. В частности, было исследовано ее влияние на секрецию инсулина у линейных животных. Выявлено, что GS_4 стимулирует секрецию гормона в линиях HIT-T15, MIN6 и RINm5F β -клеток и в островках Лангерганса в отсутствие других стимулов независимо от температуры инкубации. Полученные результаты подтверждают, что применение GS_4 способствует повышению секреции инсулина, скорее всего за счет повышения проницаемости мембран, а не в результате стимуляции экзоцитоза другими путями [25].

Изменение липидного спектра крови и гипергликемия при СД повышает риск развития атеросклероза [2], поэтому имеет значение то, что ГЛ обладает не только гипогликемическими свойствами, но и способна корректировать нарушенный обмен липидов [29]. В работе [30] исследовали влияние экстракта ГЛ на метаболизм липидов. При пероральном назначении экстракта ГЛ в течение 2 недель крысам с экспериментально индуцированной гипергликемией снизился в сыворотке крови повышенный уровень триглицеридов (ТГ), общий холестерин (ХС), содержание фракций липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Способность экстракта ГЛ (в дозе 100 мг/кг) снижать ТГ и ХС сыворотки крови и его антиатеросклеротический потенциал сходны по эффективности с клофибратом.

В 1990 г. группа исследователей опубликовала результаты лечения экстрактом ГЛ больных СД 1-го и 2-го типа [23]. На основе фракции GS_4 в США был запатентован препарат ProBeta и прошли его клинические испытания [4, 23, 24, 31]. Лечение экстрактом ГЛ (400 мг/день) 27 пациентов с СД 1-го типа, находящихся на инсулинотерапии, привело к снижению уровня глюкозы натощак (до 35 %) и количества Hb_{A1c} , а также к нормализации концентрации липидов в сы-

Структура гимнеозидов А, В

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Гимнеозид А			Н	Н	
Гимнеозид В		Н	Н		

воротке крови. Через 12 месяцев после начала лечения у пациентов снизилась потребность в экзогенном инсулине (до 50 %), повысился уровень эндогенного инсулина. Авторы предположили, что при применении ГЛ увеличивается эндогенный уровень инсулина и С-пептида, возможно за счет панкреатической регенерации.

В России проводятся исследования композиций, состоящих из экстракта ГЛ разной степени очистки (сертифицированные препараты сухих экстрактов *Gymnema sylvestre*), в различных гравиметрических процентных концентрациях в сочетании с экстрактами, усиливающими антиоксидантный эффект (гребни винограда), обладающими иммуномодулирующими и регенерационными свойствами (девясил высокий, солодка). Было изучено более 30 различных комбинаций, которые детально исследовались в условиях *in vitro*; *in vivo*. Наиболее эффективная из них “Диа-β” была изучена при экспериментальном Д. Было выявлено, что применение субстанции препарата способствует снижению гликемии, количества Hb_{A1c} уровня ХС, содержания фракций ЛПНП и ЛПОНП и индекса атерогенности [7], активации репаративных процессов в β-эндокриноцитах и препятствует развитию апоптоза [27]. В настоящее время препарат проходит клинические исследования [3, 7, 26, 27].

Клинические испытания, проводимые в США, подтвердили наличие у ГЛ гипогликемической активности. Из 65 пациентов с “плохо управляемой” гипергликемией, которым назначали в течение 90 дней препараты ГЛ, уровень глюкозы натощак снизился на 18 %, ее постпрандиальный уровень уменьшился на 28 %, количество Hb_{A1c} на 10 %. Применение ГЛ позволило снизить дозы пероральных гипогликемических препаратов у 16 % участников исследования [4].

Имеется ряд сообщений о том, что для ГЛ не найдено достоверно токсической дозы, так величина ЛД₅₀ для мышей и крыс превышает 5 г/кг [7, 32]. У мышей при назначении пероральной дозы 250 – 8000 мг/кг экстракта, полученного водноспиртовым экстрагированием ГЛ (19.5:1), не отмечено никаких поведенческих, неврологических эффектов. Проводилось исследование токсичности порошка ГЛ в течение 2 недель

на крысах Вистар. Через 26 нед. проведено промежуточное исследование гематологических и биохимических параметров крови, а через 52 недели — окончательное. Не выявлено побочных эффектов при назначении ГЛ в дозах 504 – 563 мг/кг/сут для человека [25].

Учитывая вышеприведенные факты, очевидно, что ГЛ является одним из источников БАВ. Весьма широкий спектр фармакологической активности свидетельствует о том, что применение экстракта в различных дозах и комбинациях способствует улучшению состояния при латентных формах СД (преддиабет), в комплексном лечении инсулиннезависимого СД, для пролонгирования действия гипогликемических препаратов и регенерации β-клеток при инсулинзависимом и инсулиннезависимом СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Б. Анциферов, Л. Г. Дорофеева, *Фарматека*, **11**, 14 – 23 (2007).
2. М. И. Балаболкин, В. М. Кремнистая, Е. М. Клебанова, *Лечение сахарного диабета и его осложнений*, Медицина, Москва (2005).
3. М. И. Балаболкин, Н. А. Петунина, Е. М. Клебанова и др., *Бюлл. Российского НИИ здоровья*, **2**, 13 – 14 (2007).
4. D. J. Joffe and S. H. Freed, *Diabetes In Control Newsletter*, Issue, **76**(1), 23 – 24 (2001).
5. S. C. McDonagh, J. Lee, A. Izzo, et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.*, **21**, 231 (2007).
6. K. A. Scott, and T. I. Morgan, *Am. J. Physiol., Regul. Integr.*, **20**, 212 (2007).
7. A. A. Spasov, V. A. Kosolapov, M. P. Samokhina, et al., *International conference on diabetes*, Antalya (2007), pp. 7 – 12.
8. M. A. Feanny, S. P. Fagan, N. Ballian, et al., *J. Surg. Res.*, **19**, 342 (2007).
9. J. Hou, R. Yan, D. Ding, et al., *Biotechnol. Lett.*, **21**, 112 (2007).
10. Kerry Bone Phytotherapy Review & Commentary *Gymnema: A Key Herb in the Management of Diabetes*, FNIMH, FNHAA (2002).
11. *Sistemic review of Aurvedic Intervention for Diabetes Mellitus*, New Delhi, (2003).
12. *Gymnema. Lawrence Review of Natural Products Aug.*, Natural remedies Pvt. Ltd, Veerasandra Indl. Area (1993) (monograph).
13. S. J. Persaud, H. Al-Majed, A. Raman, *J. Endocrinol.*, **163**, 207 – 212 (1999).

14. J. K. Grover, S. Yadav, V. Vats, *J. Ethnopharmacol.*, **81**, 81 – 100 (2002).
15. R. K. Satdive, P. Abhilash, D. P. Fulzele, *Fitoterapia*, **74**(7–8), 699 – 701 (2003).
16. L. Shane-McWhorter, *Diabetes Spectrum*, **14**, 199 – 208 (2001).
17. R. R. Chattopadhyay, *Gen. Pharm.*, **3**, 495 – 496 (1998).
18. Luo Hong, Wang Feng Le, M. Miyoshi, et al., *J. Gastroenterol.*, **7**, 9 – 15 (2001).
19. N. Murakami, T. Murakami, M. Kadoya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **2**, 469 – 471 (1996).
20. E. Porchezian and R. M. Dobriyal, *Pharmazie*, **58**, 5 – 12, (2003).
21. G. Y. Yeh, D. M. Eisenberg, T. J. Kaptchuk, *Diabetes Care*, **4**, 1277 – 1294 (2003).
22. T. Fushiki, A. Kojima, T. Imoto, *J. Nutr.*, **122**, 2367 – 2373 (1992).
23. K. Baskaran, B. Ahamath Kizar, K. Radha Shanmugasundaram, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **30**, 295 – 300 (1990).
24. E. Shanmugasundaram, G. Rajeswari, K. Baskaran, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **30**, 281 – 294 (1990).
25. Y. Ogawa, K. Sekita, T. Umemura, et al., *Sh. E. Zasshi.*, **45**, 8 – 18 (2004).
26. А. А. Спасов, М. П. Самохина, В. Б. Писарев и др., *Вестник ВолГМУ*, **1**(12), 78 – 72 (2007).
27. В. Б. Писарев, Г. Л. Снигур, А. А. Спасов и др., *XIV Национальный конгресс “Человек и лекарство”*, Москва (2007), с. 863.
28. Y. Sugihara, H. Nojima, H. Matsuda, et al., *J. Asian. Nat. Prod. Res.*, **4**, 321 – 327 (2000).
29. A. Bishayee, M. Chatterjee, *Phytother. Res.*, **8**, 118 – 120 (1994).
30. E. R. Shanmugasundaram, K. Gopinath, K. Radha Shanmugasundaram, *J. Ethnopharmacol.*, **30**, 265 – 279 (1990).
31. K. Shapiro and W. C. Gong, *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash)*, **2**, 217 – 226 (2002).

Поступила 30.10.07

ANTIDIABETIC PROPERTIES OF *Gymnema sylvestre* (A REVIEW)

A. A. Spasov¹, M. P. Samokhina¹, and A. E. Bulanov²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

² Health Research Institute, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Data on the chemical composition and pharmacological activity of *Gymnema sylvestre* are reviewed. Possible mechanisms of the hypoglycemic action are discussed. The physical and chemical properties and the proposed chemical nature of triterpene saponins, as well as their role in the regulation of hyperglycemia and normalization of metabolic processes during diabetes mellitus are analyzed