

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

СОРОКІНА МАРІЯ ВІКТОРІВНА

УДК 615.243:616.33–002.44:615.451.16:665.335.82:577.352.24

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ СУХОГО
ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ ТА
МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

14.03.05 – фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
КОНОНЕНКО Надія Миколаївна,
Національний фармацевтичний
університет МОЗ України, м. Харків,
завідувач кафедри патологічної фізіології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ЗАЙЧЕНКО Ганна Володимирівна,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ,
завідувач кафедри фармакології;

доктор фармацевтичних наук, професор
ЄРМОЛЕНКО Тамара Іванівна,
Харківський національний медичний
університет МОЗ України, м. Харків,
завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури.

Захист відбудеться « 21 » червня 2019 року о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Із дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий « 17 » травня 2019 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор

Т. С. Сахарова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Однією з глобальних проблем сучасної медицини є цукровий діабет (ЦД), й передусім, ЦД 2 типу, який складає близько 90 % усіх випадків захворювання та має пандемічний характер розповсюдження в усьому світі (Henning R. J., 2018). Згідно з даними Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF) у 2017 році було зареєстровано 425 млн. хворих на ЦД та 352 млн. людей з порушеною толерантністю до глюкози, які мають високий ризик розвитку діабету. У 2045 р. очікується збільшення кількості хворих на ЦД до 629 млн. (IDF Diabetes Atlas, 2018). В Україні за даними Центру медичної статистики МОЗ України кількість зареєстрованих хворих на діабет перевищує 1,8 млн. осіб, серед яких переважає ЦД 2 типу (90%) (Савицький І. В. та співавт., 2017; Цитовський М. Н., 2017).

Ключовою ланкою патогенезу ЦД 2 типу та метаболічного синдрому (МС) вважається первинна інсулінорезистентність, за умови якої відбуваються значні порушення вуглеводного та ліпідного обміну, що підвищують ризик розвитку серцево-судинних захворювань, прогресування атеросклерозу та смертність серед хворих на ЦД 2 типу (Асфандиярова Н. С., 2015; Pedro-Botet J. et al., 2018; Rivas Rios J. R. et al., 2018; Mosimah C. I. et al., 2018). У зв'язку з цим основною стратегією сучасної терапії ЦД 2 типу є попередження розвитку серцево-судинних ускладнень, що передбачає суворий контроль глікемії, артеріального тиску, а також гіполіпідемічну та антитромбоцитарну терапію.

На цей час відсутні безсумнівні докази ефективності більшості груп пероральних цукрознижуючих засобів щодо зменшення ризику діабетичних макро- та мікроангіопатій, до того ж багато з них мають небажані побічні ефекти та зниження терапевтичної активності при тривалому застосуванні. Це свідчить про актуальність пошуку та розширення номенклатури нових антидіабетичних засобів, які б характеризувались високими антигіперглікемічними властивостями та профілактичною дією щодо ускладнень (Корж А. Н., 2016; Журавлєва Л. В., Лопина Н. А., 2016; May M., Schindler Ch., 2016; Chellappan D. K. et al., 2018).

Враховуючи мультифакторіальність патогенезу МС, ЦД 2 типу та його ускладнень, доцільним та перспективним є застосування у комплексній терапії захворювання лікарських рослин та препаратів на їх основі з антигіперглікемічними та іншими фармакологічними властивостями. Лікарські рослини добре поєднуються з антидіабетичними засобами, посилюючи їх терапевтичний ефект, покращують чутливість тканин до інсуліну, активізують репаративні процеси у β -клітинах підшлункової залози (ПЗ) на тлі відсутності токсичності та ризику негативних побічних реакцій при тривалому застосуванні (Хохла М. та співавт., 2016; Acharya T., Deedwania P. S., 2018). Використання лікарських рослин з гепато-, гастро-, кардіо- і нефропротекторними властивостями також є важливим доповненням до фармакотерапії ЦД 2 типу та проявів МС.

На цей час відомо багато лікарських рослин, що застосовуються у нетрадиційній медицині багатьох країн світу для лікування ЦД 2 типу, проте перелік офіційних антидіабетичних засобів на їх основі недостатній, а в Україні обмежений лише рослинними зборами «Арфазетин», «Садифіт», «Стулки квасолі»

та «Пагони чорниці» (Квасова Т. М., 2012; Чекман І. С. та співавт., 2016), що стало обґрунтуванням розробки та фармакологічного вивчення сухого екстракту імбиру лікарського.

Імбир лікарський (*Zingiber officinale* L.), завдяки багатому хімічному складу його кореневища, має широкий спектр фармакологічних властивостей. Дотепер доведена його виражена антиоксидантна, антимікробна, протизапальна, нейропротекторна, противиразкова та протипухлинна дія (Rastogi N. et al., 2015; Funk J. L. et al., 2016; de Lima R.M.T. et al., 2018; Almatroudi A. et al., 2019; Ibtisham F. et al., 2019; Fahmi A. et al., 2019). Дослідження його антидіабетичної дії дозволяють припустити терапевтичну ефективність сухого екстракту кореневища імбиру при ЦД 2 типу та метаболічному синдромі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0114U000956), у якій автор є співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження. *Метою* дисертаційного дослідження було експериментальне обґрунтування доцільності застосування сухого екстракту імбиру лікарського при цукровому діабеті 2 типу та метаболічному синдромі.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі *завдання*:

1. Вивчити гіпоглікемічну дію сухого екстракту імбиру лікарського на щурах за умов нормального глюкозного гомеостазу.
2. Визначити умовнотерапевтичну дозу сухого екстракту імбиру лікарського на щурах за умов вуглеводних навантажень та довести релевантність отриманих результатів на тлі порушеної толерантності до глюкози.
3. На моделі експериментального метаболічного синдрому, викликаного гіперкалорійною високофруктозною дієтою, вивчити вплив сухого екстракту імбиру лікарського на вуглеводний та ліпідний обміни, визначити антиоксидантні властивості та панкреатозахисну дію.
4. Вивчити антидіабетичні властивості досліджуваного екстракту на моделі цукрового діабету 2 типу, викликаного дексаметазоном.
5. Здійснити гістоморфологічне вивчення тканини підшлункової залози у тварин з експериментальним метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2 типу, викликаним дексаметазоном, під дією сухого екстракту імбиру лікарського.
6. Дослідити вплив сухого екстракту імбиру лікарського на вуглеводний обмін на моделі стрептозотоцин-нікотинамід-індукованого цукрового діабету 2 типу.
7. Дослідити гостру токсичність сухого екстракту імбиру лікарського, його вплив на слизову оболонку та секреторну функцію шлунка, моторно-евакуаторну діяльність шлунково-кишкового тракту.

Об'єкт дослідження – вдосконалення фармакотерапії цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому.

Предмет дослідження – антигіперглікемічна, антиатерогенна, антиоксидантна дія сухого екстракту імбиру лікарського.

Методи дослідження. Фармакологічні (вивчення гіпоглікемічних та антигіперглікемічних властивостей, моделювання МС гіперкалорійною

високофруктозною дієтою, дексаметазонового ЦД, моделювання ЦД 2 типу стрептозотоцином на тлі нікотинаміду, дослідження впливу на розвиток глюкозотолерантності (оральний тест толерантності до глюкози (ОТТГ), внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози (ВЧТТГ), визначення чутливості до інсуліну (короткий інсуліновий тест); біохімічні (визначення вмісту глюкози, фруктозаміну, глікогену, вільних жирних кислот (ВЖК), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), апо-В-вмісних ліпо-протеїнів (апоВ-ЛП), триацилгліцеридів (ТАГ), активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), дієнових кон'югатів (ДК), альдегіддинітрофенілгідразонів (АДФГ), кетондинітрофенілгідразонів (КДФГ), відновленого глутатіону (ВГ); імуноферментні (визначення інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c); гістологічні (дослідження структури підшлункової залози (ПЗ) методом світлової мікроскопії), токсикологічні (дослідження гострої токсичності, вивчення ульцерогенної дії, впливу на секреторну та рухову функцію шлунково-кишкового тракту (ШКТ), математичні (визначення НОМА-IR, площі під глікемічною кривою); статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше експериментально доведено наявність протидіабетичних властивостей сухого екстракту імбиру лікарського (*Zingiber officinale* L.), отриманого із кореневищ, і показано особливості його фармакологічної дії за умов ЦД 2 типу та метаболічного синдрому.

Встановлено, що сухий екстракт імбиру лікарського в діапазоні доз 10-150 мг/кг не змінює рівень глюкози у крові, що свідчить про відсутність гіпоглікемічної дії у нормоглікемічних тварин і обумовлює переваги досліджуваного екстракту перед похідними сульфонілсечовини.

За умов фармакологічного скринінгу експериментально визначена умовнотерапевтична доза сухого екстракту імбиру лікарського за антигіперглікемічною дією – 80 мг/кг. За вираженістю антигіперглікемічної дії СЕІЛ дозою 80 мг/кг не поступається метформіну та достовірно перевершує в 1,3 рази ($p < 0,05$) активність збору «Арфазетин» за умов орального тесту толерантності до глюкози.

Встановлено позитивний вплив сухого екстракту імбиру лікарського у дозі 80 мг/кг щодо зменшення порушень розвитку толерантності до глюкози на моделі первинної інсулінорезистентності, що підтверджується достовірним ($p < 0,05$) зниженням рівня базальної глікемії на 35,7% на рівні метформіну.

Отримано нові дані про ефективність сухого екстракту імбиру лікарського за умов метаболічного синдрому, що підтверджується достовірним зниженням рівня базальної глікемії на 50,6%, рівня інсуліну на 32,8%, а також нормалізації ліпідного спектру шляхом зниження вмісту ТАГ на 39,5%, ВЖК на 44,2%, апоВ-ЛП на 17,6%; та підвищенням рівня ЛПВЩ на 29,5%, гальмуванням активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за рахунок достовірного зниження вмісту у гомогенатах печінки ТБК-АП на 37,8%, ДК на 31,7% та покращенням стану антиоксидантної системи (АОС), за рахунок підвищення рівня ВГ на 86,5% у гомогенатах печінки відносно контрольної патології (КП). За впливом на більшість показників сухий екстракт імбиру лікарського достовірно перевищував активність препарату

порівняння рослинного походження – збір «Арфазетин» та наближався до активності синтетичного гіпоглікемічного засобу метформіну.

Встановлено антидіабетичну активність сухого екстракту імбиру лікарського при дексаметазон-індукованому ЦД 2 типу, що підтверджується достовірним ($p < 0,05$) зниженням рівня базальної глікемії на 35,2%, рівня інсуліну на 32,2%, а також нормалізацією ліпідного спектру шляхом зниження вмісту ТАГ на 32,2%, апоВ-ЛП на 17,6%, підвищення рівня ЛПВЩ на 29,5%; гальмування ПОЛ та покращення стану АОС за рахунок зменшення вмісту ТБК-реактивних у гомогенатах печінки на 60%, ДК на 73%, збільшення рівня ВГ на 85% відносно КП.

На експериментальних моделях метаболічного синдрому та дексаметазон-індукованому ЦД 2 типу за допомогою гістологічних досліджень виявлено, що сухий екстракт імбиру лікарського проявляє панкреатопротекторні властивості, відновлюючи морфоструктуру інсулоцитів, пошкоджених діабетогенними засобами.

Доповнено наукові дані про антидіабетичну активність сухого екстракту імбиру лікарського на моделі ЦД 2 типу, викликаного введенням стрептозотоцину і встановлено виразний позитивний вплив на вуглеводний обмін, що проявляється достовірним ($p < 0,05$) зменшенням площі під глікемічними кривими в 2 рази, підвищенням чутливості печінки та периферичних тканин тварин до дії інсуліну до рівня інтактних тварин і зростанням рівня глікогену у печінці на 74%. За впливом на досліджувані показники сухий екстракт імбиру лікарського перевищував ($p < 0,05$) активність збору «Арфазетин» та не поступався ефективності метформіну.

Отримано нові дані щодо токсичності сухого екстракту імбиру лікарського та встановлено, що він належить до IV класу токсичності за класифікацією Н.С. Hodge та L.H. Sterner (1943 р.) – малотоксичні речовини, $LD_{50} > 5000$ мг/кг та не викликає стану гіпоглікемії через 30, 60, 120 хвилин та через добу після введення СЕІЛ в дозі 5000 мг/кг. Сухий екстракт імбиру лікарського в дозі 80 мг/кг за умов однократного введення не чинить ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунка, не впливає на секреторну функцію шлунка та моторно-евакуаторну діяльність шлунково-кишкового тракту.

Встановлені антигіперглікемічна, антиоксидантна, антиатерогенна дія сухого екстракту імбиру лікарського обумовлюють комплексну антидіабетичну дію засобу та можуть забезпечити профілактику мікро- та макросудинних ускладнень, впливаючи на ключові ланки патогенезу ЦД 2 типу.

Практичне значення отриманих результатів. Результати експериментально обґрунтовують доцільність створення нового антидіабетичного лікарського засобу на основі сухого екстракту імбиру лікарського для профілактики та фармакокорекції інсулінорезистентних станів та ЦД 2 типу, як у вигляді монотерапії, так і у комплексі з пероральними цукрознижуючими засобами.

Інформаційним листом про нововведення у сфері охорони здоров'я № 209-2018 (2018 р.) «Антидіабетичні властивості сухого екстракту імбиру» продемонстровано перспективи використання сухого екстракту імбиру лікарського як потенційного антидіабетичного засобу.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 8 від 05.02.2019 р.), фармакології Буковинського державного

медичного університету (протокол № 13 від 27.03.2019 р.), клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету (протокол № 18 від 15.04.2019 р.), експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 15 від 30.04.2019 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертант особисто провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував наукову літературу, разом із науковим керівником визначив мету й завдання, обрав методи дослідження. За допомоги керівника опанував методики моделювання ЦД 2 типу та метаболічного синдрому, брав участь у виконанні усіх експериментів, зокрема у вивченні антигіперглікемічної дії та біохімічних досліджень. Дисертант особисто виконав математичну обробку і статистичний аналіз результатів, підготував публікації до друку.

Гістологічні дослідження проводили за консультативної допомоги та під керівництвом к. біол. н., ст. н. спів. ЦНДЛ НФаУ Лар'яновської Ю. Б., за що дисертант висловлює вдячність.

Співавторами публікацій є науковий керівник та науковці, які брали участь у виконанні окремих досліджень: В. В. Чікіткіна, Ю. Б. Лар'яновська, М. О. Остапець, М. В. Алхалаф. Особистий внесок наведено у списку опублікованих праць за темою дисертації.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: I Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 30-31 березня 2017 р.); V Національному з'їзді фармакологів України (Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 р.); III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 14-15 листопада 2017 р.); International research and practice conference «Paragraphs in medicine» (Republic of Poland, Lublin, March 9 2017 р.); II Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 28-29 березня 2018 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Косметологія та ароматологія: етапи становлення і майбутнє» (Харків, 22-23 лютого 2018 р.); The international scientific conference «Advances of science» (Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 1 June 2018, 28 September 2018 р.); I Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 жовтня 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт, з них 4 статті у профільних наукових журналах, рекомендованих МОН України, 1 стаття у виданні, що індексується у міжнародній наукометричній базі Index Copernicus, 1 інформаційний лист МОЗ України, 9 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки та перелік використаних джерел літератури (326 посилань, з них 125 із

кириличною графікою, 201 – із латинською), додатки. Основний обсяг дисертації викладено на 155 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 22 таблицями та 20 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Експерименти виконано на 400 тваринах: 36 сирійських золотавих хом'яках-самцях масою 60-80 г, 352 білих нелінійних щурах масою 150-220 г та 12 білих нелінійних мишах масою 18-20 г різної статі отриманих з розплідника віварію ЦНДЛ НФаУ. Фармакологічні дослідження проводили в ЦНДЛ НФаУ, яка сертифікована ДЕЦ МОЗ України як база досліджень з експериментальної фармакології (посвідчення № 058/15 від 08.12.2015 р.; чинне до 07.12.2019 р.). Усі експерименти були проведені у відповідності до загальних етичних принципів експериментів на тваринах. Комісією з біоетики НФаУ порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протоколи № 3 від 18.03.2015 р., № 6 від 20.06.2018 р.).

Сухий екстракт кореневищ імбиру лікарського (СЕІЛ) наданий ТОВ «Медагропром» (сертифікат якості від 22.05.2016 р., партія 220516, м. Дніпро). На кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом к. фарм. н., доц. Грудько В. О. проведена ідентифікація біологічно активних речовин та кількісне визначення вмісту гінгеролів в СЕІЛ. Сума фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол складає 11,53%, що узгоджується з даними Європейської Фармакопеї (EPH) 8.0 (2017).

Дослідження проводили порівняно з аналогом за фармакологічною дією – вітчизняним лікарським фітозбором «Арфазетин» (Арфазетин, розсипна пачка по 75 г, ПрАТ «Ліктрави», Україна) дозою 16 мл/кг та антидіабетичним засобом з групи бігуанідів – метформіном (Метформін сандоз®, табл., 500 мг, ЛЕК, Польща) дозою 60 мг/кг. Дози препаратів порівняння для тварин розраховували за допомогою коефіцієнту видової чутливості (Рыболовлев Ю. Р. и соавт. 1981) з урахуванням середньодобових терапевтичних доз для людини, які, згідно з інструкціями до медичного застосування складають для збору «Арфазетин» - 260 мл настою на добу, для метформіну – 1000 мг/добу (Ежнед М. А. та співав., 2015; Савич А. О. та співав., 2016; Rena G. et al., 2017).

СЕІЛ та препарати порівняння (ПП) вводили тваринам у вигляді водних розчинів внутрішньошлунково (в/ш) вранці натще за допомогою металевого зонду.

На першому етапі визначали можливу гіпоглікемічну дію СЕІЛ за умови його одноразового уведення на інтактних нормоглікемічних щурах. Діапазон доз для скринінгового дослідження СЕІЛ – 10, 20, 30, 50, 80, 100, 130, 150 мг/кг був обраний на підставі даних щодо експериментального вивчення імбиру (Wang J. et al., 2017). Гіпоглікемічний ефект оцінювали за здатністю СЕІЛ знижувати концентрацію глюкози у крові через 60 та 120 хвилин після його в/ш уведення натще. Рівень глюкози у крові тварин визначали з використанням наборів хімічних реактивів «Д-глюкоза», виробництва «Філісіт-Діагностика» (Україна).

На наступному етапі визначали умовнотерапевтичну дозу СЕІЛ за антигіперглікемічною дією СЕІЛ за допомогою ОТТГ та ВЧТТГ (Полторак В. В.,

Горбенко Н. І., 2001). СЕІЛ вводили щодня натще одноразово в/ш у дозах 10-150 мг/кг протягом 20-ти днів. Антигіперглікемічну дію засобів оцінювали за здатністю знижувати рівень глюкози і за величиною інтегрального показника площі під глікемічними кривими (AUC_{glu} - *glicemic area under curve*) (Полторак В. В., Горбенко Н. І., 2001).

Для підтвердження антигіперглікемічної ефективності СЕІЛ у дозі 80 мг/кг використовували модель порушеної толерантності до глюкози у 3-х місячних щурів, викликаної дексаметазоном (Дексаметазон-KRKA, табл., 0,5 мг, KRKA, Словенія) (0,125 мг/кг підшкірно, протягом 13 діб). Антигіперглікемічну дію визначали під час проведення ОТТГ на 14-ту добу (Novelli M. et al., 1996; Buren J., Ereksson J., 1999).

Вплив СЕІЛ на розвиток первинної ІР досліджували в умовнотерапевтичній дозі 80 мг/кг на моделі МС у сирійських золотавих хом'яків-самців шляхом утримання їх на гіперкалорійній дієті, що збагачена джерелами енергії (містила 29% жирної їжі, яка містить насичені ліпіди (смалець) та фруктозою (фруктоза, порошок, 0,1 кг, партія 20130309, ТОВ «Хімпродукт», Україна) (1 г на добу на 100 г маси тіла) у вигляді 10% водного розчину протягом 5 тижнів (Zagayko A. et al., 2015). СЕІЛ і препарати порівняння вводили починаючи з 4 тижня моделювання МС в/ш протягом 14 діб.

Концентрацію глюкози у крові тварин визначали натще за допомогою глюкометра «One touch ultra easy» (виробництва LifeScan, Johnson&Johnson, США), концентрацію інсуліну з використанням стандартного набору реактивів «DRG» (виробництва Німеччини). Індекс НОМА-IR розраховували з використанням алгоритму НОМА (Homeostasis Model Assessment) (Gutierrez-Rodelo C. et al., 2017). Концентрацію HbA1C визначали за допомогою набору фірми Erba Lachema (Чехія), вміст фруктозаміну – фотоколориметрично з використанням тетразолію нітросинього (Кузнєцова М. Ю., 2015). Додатково у печінці визначали вміст глікогену (Прохорова М. И., Тупикова З. Н., 1982). Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом у сироватці крові ТАГ, концентрації ВЖК та ЛПВЩ за допомогою набору реактивів виробництва «Філісіт-Діагностика» (Україна), апоВ-ЛПП турбідиметричним методом (Климов А. Н. та співавт., 1966). Виразність оксидативного стресу оцінювали за рівнем ТБК-АП у гомогенаті печінки за методом Uchiyama M. & Michara M. в модифікації Волчегорського І. А. (1989) та ДК за методом Стальної І. Д. в модифікації Скорнякова В. І. (1988). Стан антиоксидантної системи захисту характеризували за рівнем ВГ у гомогенаті печінки за реакцією з реактивом Елмана (Ellman G. L., 1959). У сироватці крові визначали продукти спонтанної окиснювальної модифікації білків (ОМБ): АДФГ – ранні маркери пошкодження і КДФГ – пізні маркери окиснювальної деструкції білка (Дубинина Е. Е., Шугалей І. В., 1993). Морфологічне дослідження ПЗ проводили за допомогою класичних методів гістологічної техніки та уніфікованими світлооптичними методами (Меркулов Г. А., 1969, Автандилов Г. Г., 1980).

На наступному етапі вивчали антидіабетичні властивості СЕІЛ на експериментальних моделях ЦД 2 типу. Цукровий діабет 2 типу моделювали на 18-місячних щурах шляхом підшкірного введення дексаметазону (Дексаметазон-KRKA, табл., 0,5 мг, KRKA, Словенія) за методикою наведеною вище. СЕІЛ дозою 80 мг/кг та препарати порівняння вводили протягом 14 діб вводили в/ш.

На даній моделі визначали показники вуглеводного (базальна глікемія, базальна інсулінемія, індекс НОМА-IR), ліпідного (ВЖК, ЛПВЩ, апоВ-ЛП, ТАГ) обміну, показники ПОЛ та АОС (ТБК-АП, ДК, ВГ) та проводили гістологічне дослідження тканини ПЗ за методами, що описані вище.

На наступному етапі модель експериментального ЦД 2 типу відтворювали одноразовим внутрішньовенним уведенням щурам стрептозоточину (Streptozocin, серія S0130, склянка, 1,5 г, «Sigma-Aldrich Chemie GmbH», Німеччина) у дозі 65 мг/кг (Masiello P. et al., 1998). З метою зниження діабетогенної дії стрептозоточину (STZ) за 15 хвилин до його введення, внутрішньоочеревинно вводили нікотинамід (Nicotinamide, субст., серія 100245, Afton Pharma, Індія) у дозі 230 мг/кг. Превентивне уведення нікотинаміду перед інтоксикацією STZ дозволяє частково захистити β -клітини ПЗ від цитотоксичної дії останнього, що призводить до розвитку помірної та стабільної базальної гіперглікемії, зменшення кількості інсуліну на 40 % та вторинної ІР. Досліджувані засоби вводили одноразово внутрішньошлунково через 24 години після індукції діабету та щодня протягом 28 діб. Стан глюкозного гомеостазу тварин оцінювали за рівнем базальної глікемії, яку визначали в динаміці: вихідний рівень, 1, 2, 3 та 4 тижні.

Ступінь чутливості печінки та периферичних тканин тварин до дії інсуліну оцінювали у короткому інсуліновому тесті (Akinmocuñ A. et. al., 1992). Толерантність до глюкози тварин з діабетом визначали за допомогою ВЧТТГ, у печінці визначали вміст глікогену за вищенаведеними методами.

Гостру токсичність СЕІЛ вивчали на щурах обох статей при однократному в/ш введенні у максимальній дозі IV класу токсичності – 5000 мг/кг. Ступінь токсичності визначали за класифікацією Hodge H. C. та Sterner L. H. (1943). Крім того, у крові тварин визначали рівень глюкози до уведення та через 30, 60, 120 хвилин та через добу після уведення СЕІЛ.

Дослідження можливої ульцерогенної дії СЕІЛ в дозі 80 мг/кг на слизову оболонку шлунка (СОШ) та 12-ти палої кишки проводили на білих нелінійних щурах обох статей (Marazzi-Uberti E., 1961). Секреторну функцію шлунка вивчали на щурах за методикою А. І. Андрєєвої і С. А. Шарової, моторно-евакуаторну діяльність ШКТ – на мишах за методом Stickney J. S. et al. (1951).

Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичних програм «Statistica, v. 6,0». Площу під глікемічними кривими розраховували за допомогою програми «MedCalc, v. 9.3.7.0». Значущість відмінностей між експериментальними групами визначали за допомогою параметричного критерію Ньюмена-Кейлса та непараметричного критерію U Мана-Уїтні при $p < 0,05$ (Халафян А. А., 2007).

Результати досліджень та їх обговорення. Одноразове введення СЕІЛ нормоглікемічним щурам у діапазоні доз 10-150 мг/кг не впливало на рівень глюкози у крові, що дозволило зробити висновок про відсутність гіпоглікемічної дії та припустити, що досліджуваний рослинний засіб, ймовірно, знижує рівень глюкози в крові тільки після прийому їжі (Сапріна Т.В., Файзуліна Н. М., 2016; Сорокіна Ю. А., Монахов А. А., Береснева Т. Л., 2018).

Антигіперглікемічну дію СЕІЛ вивчали за умови 20-денного уведення за допомогою навантажувальних тестів толерантності до глюкози. Тривале

застосування СЕІЛ дозою 50 мг/кг виявило позитивну тенденцію невірогідного характеру до зниження рівня глюкози в крові на 11% ($p < 0,1$), а подальше підвищення дози досліджуваного екстракту в другій серії даного експерименту за умови ВЧТТГ дозволило виявити виражений антигіперглікемічний ефект у дозах 80, 100, 130 та 150 мг/кг, про який свідчило зниження рівня глюкози на 40, 38, 40 та 41% відповідно ($p < 0,001$).

За виразністю антигіперглікемічної дії СЕІЛ не поступався препаратам порівняння фітозбору «Арфазетин» та «золотому стандарту» з групи бігуанідів метформіну, які на 45-й хвилині виявили активність у першій серії експерименту на рівні 27 та 28% ($p < 0,05$), у другій серії – 38 та 42% ($p < 0,001$) відповідно.

Оскільки підвищення дози СЕІЛ, починаючи з 80 мг/кг, не приводило до збільшення антигіперглікемічного ефекту, для уточнення умовнотерапевтичної дози наступний фрагмент дослідження проводили після 20-денного уведення СЕІЛ у дозах 50, 80 та 100 мг/кг за умови ОТТГ (рис.1), так як постпрандіальна гіперглікемія вважається маркером та патогенетичним фактором розвитку серцево-судинних захворювань при ЦД 2 типу (Цитовський М. Н., 2017; Kobalava Z. D. et al., 2019).

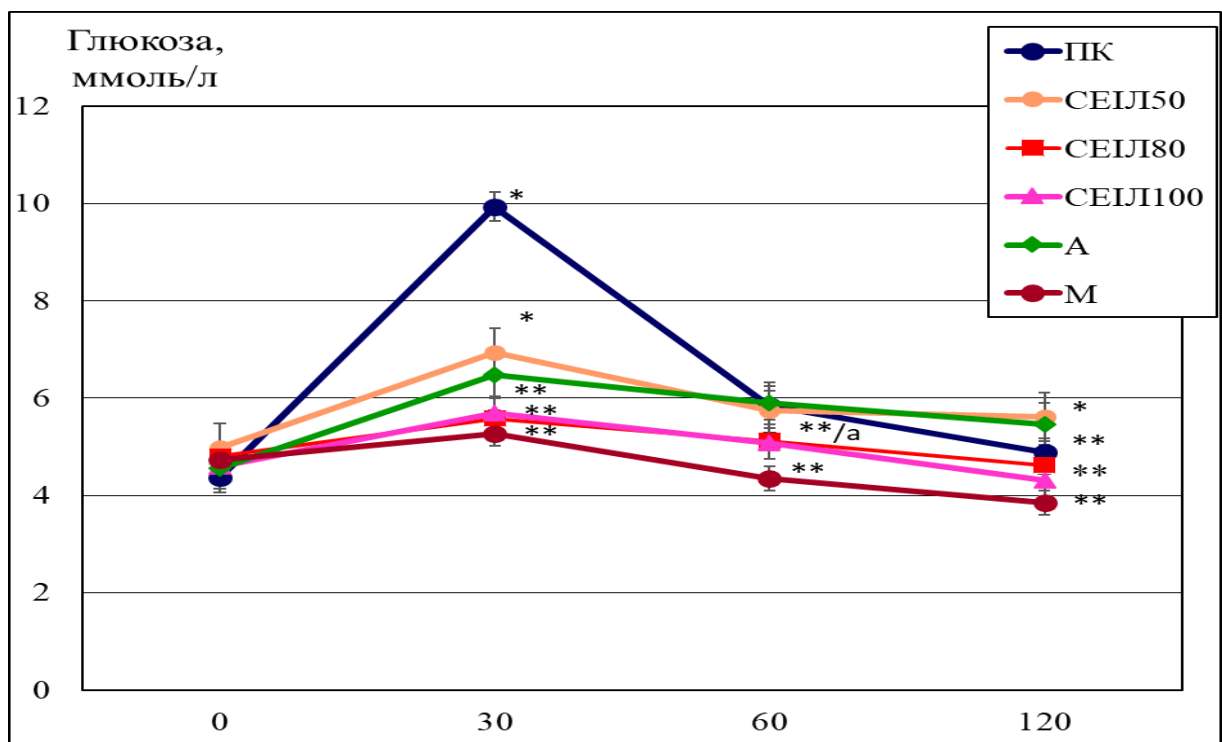


Рис. 1 Динаміка глікемії під час ОТТГ у нормоглікемічних щурів, які отримували СЕІЛ та препарати порівняння протягом 20-ти днів.

Примітка. Кількість тварин у групі = 6; ПК – позитивний контроль; СЕІЛ – групи тварин, яким вводили сухий екстракт імбиру: СЕІЛ50 – дозою 50 мг/кг; СЕІЛ80 – дозою 80 мг/кг; СЕІЛ100 – дозою 100 мг/кг; А – група тварин, яким вводили збір «Арфазетин» дозою 16 мг/кг; М – група тварин, яким вводили метформін дозою 60 мг/кг; * – відхилення достовірно щодо вихідних даних, $p < 0,05$; ** – відхилення достовірно щодо позитивного контролю, $p < 0,05$; а – відхилення достовірно щодо групи Арфазетин, $p < 0,05$.

Проведення ОТТГ у піддослідних тварин після тривалого уведення СЕІЛ у дозах 80 та 100 мг/кг показало, що СЕІЛ, як і в попередньому експерименті, виявляє достовірний антигіперглікемічний ефект, за яким переважає арфазетин та не поступається метформіну (рис.1).

Таким чином, за умови застосування СЕІЛ у дозах 80 та 100 мг/кг реєстрували практично однакове пригнічення гострої гіперглікемії, викликаній навантаженням глюкозою за умови ВОТТГ та ОТТГ, що дозволило обрати дозу 80 мг/кг як умовнотерапевтичну для подальшого вивчення СЕІЛ.

Враховуючи результати попереднього дослідження, необхідно було підтвердити антигіперглікемічну дію СЕІЛ у щурів на моделі інтолерантності до глюкози, яку викликали дексаметазоном у 3-місячних щурів.

Під впливом СЕІЛ реєстрували достовірне зниження AUC_{glu} у порівнянні з групою контрольної патології до рівня інтактних тварин. Ефективність досліджуваного засобу була приблизно однаковою за виразністю в обох досліджуваних дозах 80 та 100 мг/кг, відсоток зниження глікемії у цих групах тварин становив 35,7 і 37,3% ($p < 0,001$) відповідно.

За дослідженими показниками СЕІЛ не поступався препарату порівня метформіну та достовірно перевершував збір «Арфазетин».

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлена умовнотерапевтична доза СЕІЛ 80 мг/кг, що чинить виразний антигіперглікемічний ефект. У подальших експериментах застосовували дозу 80 мг/кг як умовнотерапевтичну.

На сьогодні доведено провідну роль ІР у патогенезі ЦД 2 типу та метаболічного синдрому (Пристапюк Л. О., 2015; Денисенко М. Н. и соавт., 2016; Hirano T., 2018), що призводить до розвитку гіпертензії та атеросклерозу, які поступово приєднуються до ЦД 2 типу й обумовлюють подальші тяжкі ускладнення (Фадєєнко Г. Д., Запровальна О. Є., 2014; Madonna R. et al., 2017). Відомо, що споживання висококалорійної їжі призводить до ожиріння, яке тісно пов'язане з ризиком розвитку МС та ЦД 2 типу (Трибрат Т. А. та співавт. 2017; Atawia R. T. et al., 2019; Blüher M., 2019).

На моделі експериментального МС утримання тварин на гіперкалорійній високофруктозній дієті протягом 6 тижнів призводило до ожиріння, оскільки приріст маси тіла у хом'яків контрольної патології (КП) був достовірно в 3 рази ($p < 0,05$) більшим за показник у групі інтактного контролю. При цьому у тварин контрольної патології розвинулася виражена гіперглікемія та гіперінсулінемія із достовірним зростанням рівнів глюкози та інсуліну у 2,6 та 1,6 рази ($p < 0,001$) відповідно (табл. 1). Одночасне зростання рівнів глюкози та інсуліну розглядається як прояв ІР, для підтвердження чого було розраховано індекс НОМА-ІР, який вірогідно збільшувався у 2,3 рази ($p < 0,01$) (табл. 1). Це свідчило про формування виражених порушень обміну вуглеводів та розвиток ІР – однієї із ключових патогенетичних ланок МС. Порушення утилізації глюкози у хом'яків контрольної патології (КП) характеризувалося також зниженням запасів глікогену у печінці в 2 рази ($p < 0,001$), що підтверджує розвиток печінкової резистентності до дії інсуліну, внаслідок чого активуються процеси глікогенолізу та глюконеогенезу (Гечко М. М.,

2017; Чубірко К. І., 2017). На тлі хронічної гіперглікемії відбувалося підвищення вмісту HbA1c та фруктозаміну на 66 та 55% відповідно ($p < 0,001$) (табл. 1).

Застосування СЕІЛ протягом 14 днів одночасно з гіперкалорійною дієтою супроводжувалось вірогідним зниженням гіперглікемії. Максимальний ефект спостерігався за умови застосування СЕІЛ дозою 80 мг/кг. Так, внутрішньошлункове уведення СЕІЛ супроводжувалось пригніченням виразності гіперглікемії на 50,6% ($p < 0,001$) порівняно із тваринами КП, на рівні метформіну. Рівень глюкози в кінці експерименту в групах СЕІЛ80 та метформіну, на відміну від СЕІЛ50 та арфазетину, достовірно не відрізнявся від значення ІК, хоча й не нормалізувався остаточно, що свідчило про прискорення утилізації глюкози під дією СЕІЛ в дозі 80 мг/кг.

Таблиця 1

Вплив сухого екстракту імбиру на показники вуглеводного обміну в сироватці крові хом'яків з експериментальним метаболічним синдромом, $M \pm m$ (n= 6)

Показник	ІК	КП	СЕІЛ50	СЕІЛ80	Арфазетин	Метформін
Глюкоза, ммоль/л	5,18±0,48	13,57±0,55*	9,59±0,57*/**	6,70±0,52**/a/#	8,88±0,52*/**	6,40±0,21**/a/#
Інсулін пмоль/л	82,55±2,32	134,18±2,22*	113,17±3,44*/**	90,12±1,25*/**/a/#	95,93±1,89*/**	89,03±1,25*/**/a
НОМА-IR	1,55	3,61*	2,68*	1,93**	2,21*/**	1,81**
HbA1c, %	5,9±0,22	9,8±0,53*	7,3±0,43*/**	6,9±0,28**	7,3±0,52*/**	7,2±0,48*/**
Фруктозамін, ммоль/л	1,87±0,15	2,90±0,18*	2,09±0,20**	1,94±0,16**	1,93±0,15**	2,13±0,16**
Глікоген печінки, мг/100г	2326,5±219,41	1098,3±103,94*	1873,5±304,62**	2146,2±251,18**	1439,5±244,57	2165,0±275,34**
Приріст маси тіла за 6 тижнів, г	30,5±3,3	92,3±6,3*	44,5±4,2*/**	34,5±5,3**	54,3±7,3*/**	33,5±5,2**/a

Примітка. n – кількість тварин у групі; * – відхилення достовірно щодо групи ІК, $p < 0,05$; ** – відхилення достовірно щодо групи КП, $p < 0,05$; a – відхилення достовірно щодо групи Арфазетин, $p < 0,05$; # – відхилення достовірно щодо групи СЕІЛ50, $p < 0,05$.

Під впливом СЕІЛ, імовірно, опосередковано через зниження гіперглікемії, гіперінсулінемія зменшувалась, що підтверджувалось зниженням рівня інсуліну на 32,8% ($p < 0,001$) у разі введення СЕІЛ дозою 80 мг/кг. Процес нормалізації інсуліну у крові в групі СЕІЛ80 був однаковим з групою метформіну та достовірно перевершував ефект арфазетину та СЕІЛ50. Підтвердженням коригуючого впливу

щодо проявів інсулінорезистентності було достовірне зниження індексу НОМА-IR на 46,5 та 49,8% ($p < 0,05$) у тварин, які отримували СЕІЛ дозою 80 мг/кг та метформін відповідно, відносно тварин групи КП. Відсоток зниження НОМА-IR під дією СЕІЛ дозою 50 мг/кг та арфазетину порівняно з КП був меншим і становив 25,8 та 38,8%.

За ефективністю гальмування процесу глікозилювання СЕІЛ дозою 80 мг/кг не поступався арфазетину та метформіну, що свідчить про його антигіперглікемічні властивості та можливу профілактичну дію щодо серцево-судинних ускладнень ЦД та МС (Приступок Л. О., 2015). За здатністю відновлювати глікогенсинтетичну функцію печінки СЕІЛ дозою 80 мг/кг був на однаковому рівні з метформіном та достовірно переважав ефект арфазетину.

Вказані ефекти СЕІЛ залежать від фенольних сполук імбиру, перш за все гінгеролів, які за даними літератури, мають гіпоглікемічні, антиоксидантні та антидіабетичні властивості (Ikhanizadeh B. et al., 2016; de Lima R. M. T. et al., 2018; Almatroudi A. et al., 2019; Ibtisham F. et al., 2019; Fahmi A. et al., 2019). Механізм антигіперглікемічної дії поліфенолів пов'язаний з їх впливом на процес транспорту глюкози у клітину (Рубан О. А. та співавт., 2015; Костюк В. А., 2016; Bagul P. K., Banerjee S. K., 2015; Amiot M. J., Riva C., Vinet A., 2016; Murray M. et al., 2018).

За умов формування МС спостерігали виразну гіпертриацилгліцеролемію (рівень ТАГ у сироватці крові збільшувався у 1,75 рази ($p < 0,001$), зростання рівня ВЖК у крові тварин КП у 3,3 рази ($p < 0,001$) та вмісту апоВ-ЛПП на 41,5% ($p < 0,001$) порівняно з інтактними хом'яками. При цьому спостерігалось достовірне зниження на 30,4% ($p < 0,001$) рівня ЛПВЩ, що здійснюють зворотний транспорт холестеролу, попереджаючи його накопичення у стінках судин. Описані зміни метаболізму ліпідів та ліпопротеїнів відповідають стану атерогенної дисліпідемії, що виступає фактором високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (Уразгильдеева С. А., Малыгина О. Ф., 2016; Драпкина О. М., Гегенава Б. Б., 2018).

На даній моделі МС спостерігали нормалізацію гіпертриацилгліцеролемії, яка була проявом антиатерогенних властивостей СЕІЛ, оскільки у літературі досить широко висвітлена кореляція між зниженням вмісту ТАГ у крові та нормалізацією балансу ліпопротеїнових фракцій (Азонов Д. А., 2018; Jung U. J., Choi M. S., 2014; Sidorova Y. et al., 2017; Pradhan A. D. et al., 2018). Слід зазначити, що ці дані узгоджувались із результатами, що були отримані нами у ході даного експериментального дослідження. Під впливом СЕІЛ відбувалось зниження сироваткового вмісту ВЖК на 43,3% ($p < 0,001$), за яким досліджуваний засіб достовірно перевершував арфазетин. Механізми, що лежать в основі нормалізуючого впливу СЕІЛ щодо ліпідного обміну, залишаються не до кінця з'ясованими, проте, очевидно, є комплексними та пов'язані з впливом на різні складові розвитку патологічного процесу (Jiang Z. et al., 2015; Wang S. et al., 2018). У експериментальних роботах підтверджено здатність імбиру гальмувати біосинтез холестеролу у клітинах печінки, що узгоджується із отриманими нами даними щодо зниження апоВ-ЛПП, що забезпечують прямий транспорт холестеролу (Jiang Z. et al., 2015; Wang S. et al., 2018).

Отримані результати доводять, що СЕІЛ коректує дисліпідемічні порушення при МС на рівні метформіну та достовірно перевершує арфазетин за здатністю знижувати вміст ВЖК у сироватці крові.

Беручи до уваги визначну роль активації вільнорадикальних процесів та залученні їх до патогенезу розвитку МС та його компонентів, наступним етапом нашої роботи було дослідження впливу СЕІЛ на показники антиоксидантно-прооксидантної рівноваги. Розвиток МС корелював із активацією процесу ПОЛ та виснаженням систем антиоксидантного захисту, свідченням чого було достовірне підвищення вмісту ДК на 46,8% ($p < 0,001$) і ТБК-АП на 63,2% ($p < 0,001$) та зниження вмісту ВГ у 1,87 рази ($p < 0,001$) у гомогенаті печінки відносно ІК. На тлі виснаження антиоксидантної системи у сироватці крові хом'яків КП достовірно підвищувався вміст АДФГ в 1,7 рази ($p < 0,001$) та КДФГ в 1,8 рази ($p < 0,001$), що свідчило про значну активацію окиснення протеїнів.

Досліджуваний СЕІЛ дозою 80 мг/кг, у складі якого містяться гінгероли та інші природні біологічно активні речовини з відомими потужними антиоксидантними властивостями (Abolaji A. O. et al., 2017; Si W. et al., 2018), гальмував інтенсивність ПОЛ та ОМБ, що відобразилось зниженням вмісту ДК на 31,7% ($p < 0,001$), рівня ТБК-АП – на 38,7% ($p < 0,001$) відповідно, порівняно із тваринами з МС. Крім того, СЕІЛ знижував рівень АДФГ та КДФГ майже до показників ІК у 1,6 та 1,4 рази ($p < 0,001$) відповідно й перевершував збір «Арфазетин» у 1,2 рази ($p < 0,05$) та антидіабетичний препарат групи бігуанідів метформін у 1,4 рази ($p < 0,001$).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що застосування СЕІЛ дозою 80 мг/кг найбільш ефективно усуває наслідки окиснювального стресу, спричиненого продуктами ліпопероксидації, не поступаючись при цьому препарату порівняння – багатокомпонентному збору «Арфазетин».

Встановлена ефективність СЕІЛ за результатами біохімічних досліджень гомеостазу тварин була підтверджена морфологічними дослідженнями тканини ПЗ. Дослідження морфоструктури ПЗ показало що СЕІЛ, завдяки впливу на декілька патогенетичних ланцюгів МС, й особливо – антиоксидантним властивостям, чинив протекторну дію щодо β -клітин у 100% тварин: покращував їх морфологічний стан, запобігав дистрофічним та некробіотичним змінам, що сприяло збереженню кількості функціонально активних середніх та великих острівців ПЗ. За виразністю протекторного впливу на β -клітини ПЗ щурів сухий екстракт імбиру лікарського переважав препарати порівняння метформін та збір «Арфазетин», які лише частково відновлювали кількість та відсоткову частку дрібних острівців ПЗ.

Встановлені у попередньому розділі виражені антигіперглікемічні, гіполіпідемічні, антиоксидантні та панкреатопротекторні властивості СЕІЛ за умови МС стали обґрунтуванням для дослідження антидіабетичної дії рослинного засобу за умови експериментального ЦД 2 типу.

Антидіабетичні властивості СЕІЛ вивчали на моделі ЦД 2 типу, індукованого дексаметазоном. Відтворений ЦД 2 типу характеризувався вираженою гіперглікемією (достовірне зростання рівня глюкози у 2,13 рази ($p < 0,001$) порівняно з ІК) та гіперінсулінемією (достовірне збільшення рівня інсуліну у 1,68 рази ($p < 0,001$) порівняно з ІК), порушеннями ліпідного обміну, що підтверджувалось

зростанням у 1,98 ($p < 0,001$) рази вмісту ТАГ та ВЖК у 2,88 рази ($p < 0,001$) у сироватці крові порівняно з ІК, достовірним на 39,9% ($p < 0,001$) порівняно з ІК підвищенням вмісту атерогенних апоВ-ліпопротеїнів за умови одночасного зниження рівня антиатерогенної фракції – ЛПВЩ на 28,5% ($p < 0,001$). За умови даного експерименту у тварин із ЦД 2 типу відбувалось достовірне зростання вмісту ТБК-АП у 2,53 рази ($p < 0,001$), ДК – у 3,79 рази ($p < 0,001$), зниження вмісту ВГ у 1,82 рази ($p < 0,001$) у гомогенатах печінки, що було обумовлено виснаженням систем антиоксидантного захисту через інтенсифікацію вільнорадикальних процесів.

Уведення протягом 14 днів СЕІЛ та збору «Арфазетин» приводило до нормалізації вуглеводного обміну та підвищення чутливості периферичних тканин дослідних щурів до дії інсуліну, що підтверджувалося зменшенням гіперглікемії 35,2%, гіперінсулінемії 32,2%, зниженням індекса НОМА-ІR. Біохімічні механізми, що лежать в основі корегуючого впливу СЕІЛ щодо порушень вуглеводного обміну, не повністю з'ясовані, проте, відповідно до даних літератури, імбир та його основний компонент гінгерол стимулюють поглинання глюкози клітинами скелетних м'язів та адипоцитами (Li Y. et al., 2014; Lee J. O. et al., 2015). Крім того, у літературі наявні відомості щодо протективного впливу імбиру на β -клітини підшлункової залози щурів, що супроводжувалось нормалізацією сироваткового рівня інсуліну (Shalaby M. A., Saifan H. Y., 2014; Azimi P. et al., 2016).

На даній моделі ЦД 2 типу під дією СЕІЛ вміст ВЖК у сироватці крові знижувався на 38,9%, що супроводжувалось нормалізацією ряду метаболічних ланок, зокрема, зменшення ліпотоксичного впливу високої концентрації ВЖК дозволяє припускати часткове відновлення тирозинпротеїнкіназної активності рецептору інсуліну, що призводить до послаблення виразності проявів інсулінорезистентності (Ткачук В. А., Воротников А. В., 2014; Галенова Т. І. та співавт., 2014).

Крім того, можна передбачати, що виразна гіполіпідемічна дія СЕІЛ пов'язана з антиоксидантними властивостями імбиру, оскільки відомо, що активація вільнорадикальних процесів відіграє одну із провідних ролей у атерогенезі через окисні uszkodження ліпопротеїнів (Білай І. М. та співавт., 2017). За вираженістю гіполіпідемічної дії СЕІЛ дозою 80 мг/кг був на рівні арфазетину.

Добре відомо, що у патогенезі розвитку ЦД 2 типу одна із ключових ролей належить інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення, що обумовлено формуванням метаболічного стресу внаслідок зростання концентрації вільних жирних кислот (Мартинюк та співавт., 2016). Порушення продукції жировою тканиною біологічно активних речовин, зокрема – прозапальних цитокінів, призводить до формування хронічного запалення, що супроводжується активацією вільнорадикальних процесів (Місюра К. В., 2017).

Отримані нами результати демонструють однотипну закономірність у нормалізації балансу про-антиоксидантних процесів під впливом СЕІЛ: рівні досліджених показників відповідали значенням групи ІК. За здатністю відновлювати показники антиоксидантно-прооксидантного статусу СЕІЛ дозою 80 мг/кг вірогідно перевищував ефективність збору «Арфазетин».

Антидіабетичні властивості СЕІЛ були підтверджені гістологічним дослідженням тканини ПЗ, які показали його виражений цитопротекторний ефект

щодо β -клітин: покращення їх морфологічного стану, збереження кількості функціонально активних середніх та великих острівців ПЗ. За виразністю позитивного впливу на ендокринну частину, а саме, збільшення кількості панкреатичних острівців, СЕІЛ переважає препарат порівняння збір «Арфазетин».

Визначення впливу СЕІЛ на розвиток вторинної ІР проводили на класичній експериментальній моделі ЦД 2 типу, викликаного одночасним уведенням стрептозотоцину (STZ) та нікотинамідом (Н). Дана модель за клінічними проявами адекватна ЦД 2 типу у людини (Masiello P. et al., 1998).

У крові тварин усіх піддослідних груп на другу добу після індукції діабету спостерігали статистично значуще підвищення рівня базальної глікемії в середньому у 3 рази ($p < 0,001$) порівняно з ІК. Хронічна гіперглікемія, яка була стійкою помірно протягом усього експерименту, призводила до зниження чутливості периферичних тканин до глюкози та порушення процесів її утилізації, про що свідчили результати ВЧТТГ та короткого інсулінового тесту (табл. 2).

Розвиток ЦД у щурів супроводжувався вираженням, у 1,43 рази ($p < 0,001$), зниженням запасів глікогену, що вказує на активацію процесів глікогенолізу та підвищення глюконеогенезу у печінці тварин з групи КП.

Таблиця 2

Вплив сухого екстракту імбиру та препаратів порівняння на вуглеводний обмін щурів за умови стрептозотоцинового цукрового діабету, $M \pm m$ (n=7)

Групи тварин	Показники		
	AUKglu, ммоль/л•хв (ВЧТТГ)	КЧІ, %	Глікоген, мг/100г тканини
ІК	843,29±22,45	56,22±4,18	2637,5±134,80
КП	2282,41±54,55*	20,44±3,60*	1841,23±130,16*
СЕІЛ80+ STZ+Н	1117,26±28,39 */**/a	53,68±4,26**/a	2475,08±124,09**
Арфазетин+ STZ+Н	1956,13±43,40*/**	39,38±4,62**	2161,73±131,54
Метформін+ STZ+Н	1229,44±27,21 */**/a	54,02±4,54**/a	2426,31±150,72**

Примітка. n – кількість тварин у групі; * – відхилення достовірно щодо групи ІК, $p < 0,05$; ** – відхилення достовірно щодо групи КП, $p < 0,05$; a – відхилення достовірно щодо групи Арфазетин, $p < 0,05$.

Під впливом СЕІЛ дозою 80 мг/кг та препаратів порівняння у цілому відбувалося поступове зниження рівня базальної глікемії. Проте, лише у групі тварин, які отримували СЕІЛ, рівень глюкози достовірно, на рівні потужного цукрознижуючого засобу метформіну, знижувався вже на 2-му тижні експерименту в 1,46 рази ($p < 0,05$) та поступово досягав значень ІК на третьому тижні.

У групі щурів, що отримували фітозбір «Арфазетин» перші два тижні спостерігали тільки позитивну тенденцію до зменшення рівня гіперглікемії, яка

набувала статистичних відмінностей від значень діабетичних щурів лише на третьому тижні, коли стан тварин після введення діабетогенного чинника дещо стабілізувався.

Слід зазначити, що на четвертому тижні досліді в групі СЕІЛ рівень глікемії досягав фізіологічного рівня ІК – достовірне зниження вмісту глюкози на 39% ($p < 0,05$), у групі метформіну рівень глюкози знижувався недостовірно на 26% ($p < 0,05$), а при застосуванні арфазетину базальна глікемія зберігалася на рівні третього тижня та не знижувалася до фізіологічного рівня.

Про зменшення інтолерантності до глюкози за умови застосування СЕІЛ свідчили результати ВЧТТГ (табл. 2). Значення AUK_{glu} у групі СЕІЛ було достовірно нижчим за показник групи КІ у 2,0 рази ($p < 0,001$) та статистично не відрізнялося від метформіну. На тлі застосування арфазетину площа під глікемічною кривою порівняно з КІ достовірно зменшувалася, проте AUK_{glu} була статистично більшою ніж у СЕІЛ та метформіну. Слід зазначити, що за здатністю зменшувати інтолерантність до глюкози СЕІЛ не відрізнявся від препарату порівняння метформіну.

Про здатність СЕІЛ гальмувати розвиток ІР у тварин свідчили результати КЧІ. Коефіцієнт чутливості до інсуліну у тварин, яким вводили СЕІЛ, наближався до значень ІК. Аналогічний ефект спостерігали при застосуванні метформіну, в той час як арфазетин не відновлював чутливість до гормону (табл. 2).

Подібна динаміка виявлена й при вивченні вмісту глікогену у печінці: на тлі застосування СЕІЛ та метформіну рівень глікогену достовірно зростав на 34% ($p < 0,01$) та 32% ($p < 0,05$) відповідно, в той час як під дією арфазетину спостерігали тільки позитивну тенденцію до збільшення вмісту глікогену.

Визначення параметрів гострої токсичності на щурах обох статей показало, що СЕІЛ за умови внутрішньошлункового уведення дози 5000 мг/кг не чинить токсичного впливу на стан тварин та не викликає гіпоглікемії через 30, 60, 120 хвилин та через добу після введення цієї дози. Таким чином, за класифікацією Н.С. Hodge та L.H. Sterner (1943) відноситься до IV класу токсичності – малотоксичні речовини.

Крім вивчення гострої токсичності СЕІЛ, було доцільним дослідити його вплив на СОШ та функціональний стан ШКТ. За численними даними літератури водний та спиртовий екстракт імбиру за однократного введення чинять гастропротекторну дію та попереджують виникнення виразок шлунка, викликаних нестероїдними протизапальними препаратами, етанолом, оцтовою кислотою, *Helicobacter pylori*, ймовірно, завдяки його антиоксидантним властивостям, пригніченню вивільнення гістаміну та підвищення синтезу муцину (Zaghlool S. S. et al., 2015; Baiubon P. et al., 2016; Chantharangsikul G. et al., 2016; Saiah W. et al., 2018). Однак відсутні дані щодо можливого впливу СЕІЛ на слизову оболонку шлунка, що має важливе значення з точки зору безпеки пероральних лікарських засобів тривалої дії.

За отриманими результатами СЕІЛ в умовнотерапевтичній дозі 80 мг/кг при одноразовому введенні не чинить місцевопідразнюючої дії і не викликає утворення виразок на поверхні СОШ, не впливає на секреторну функцію шлунка та моторно-евакуаторну активність ШКТ, що свідчить про можливість його безпечного застосування.

Таким чином, результати фармакологічного вивчення СЕІЛ підтверджують доцільність його впровадження як ефективного антидіабетичного засобу для застосування у комплексній фармакотерапії ЦД 2 типу та інсулінорезистентних станів. Встановлені антигіперглікемічна, антиоксидантна, антиатерогенна дія СЕІЛ обумовлюють комплексну антидіабетичну дію засобу та можуть забезпечити профілактику мікро- та макросудинних ускладнень, впливаючи на ключові ланки патогенезу ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

Враховуючи збільшення епідеміологічних показників захворюваності на цукровий діабет у світі актуальним питанням медицини та фармації є пошук та створення нових лікарських засобів для лікування та профілактики гіперглікемічних станів та ускладнень, що з'являються на їхньому тлі. Перспективним у даному аспекті є створення антидіабетичних засобів на основі рослинної сировини, що дозволить їх використовувати безпечно тривалими курсами, знизити кількість побічних ефектів та підвищити ефективність синтетичних протидіабетичних препаратів.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового завдання, яке полягає в експериментальному обґрунтуванні доцільності використання нового антидіабетичного засобу у лікуванні та профілактиці цукрового діабету. Розширено знання про безпечність та фармакологічні ефекти сухого екстракту імбиру лікарського. Доведена доцільність клінічного вивчення та можливості використання сухого екстракту імбиру лікарського у комплексному лікуванні цукрового діабету 2 типу та інсулінорезистентних станів.

1. Одноразове внутрішньошлункове введення сухого екстракту імбиру лікарського в діапазоні доз 10-150 мг/кг не змінювало рівень глюкози у крові, що свідчить про відсутність гіпоглікемічної дії у нормоглікемічних тварин, що визначає його переваги перед синтетичними гіпоглікемічними препаратами.

2. При проведенні орального та внутрішньоочеревинного тестів толерантності до глюкози встановлена умовнотерапевтична доза сухого екстракту імбиру лікарського 80 мг/кг, яка спричиняє виражений антигіперглікемічний ефект на рівні 40% ($p < 0,05$). За вираженістю антигіперглікемічної дії сухий екстракт імбиру лікарського дозою 80 мг/кг не поступається метформіну у дозі 60 мг/кг та достовірно перевершує в 1,3 рази активність збору «Арфазетин» у дозі 16 мг/кг за умови орального тесту толерантності до глюкози. На моделі інтолерантності до глюкози у щурів, викликаній дексаметазоном, підтверджено виразні антигіперглікемічні властивості сухого екстракту імбиру лікарського дозою 80 мг/кг, під впливом якого відбувалось зниження глікемії на 35,7% ($p < 0,05$) на рівні метформіну (зниження глікемії на 40,4%). За виразністю антигіперглікемічного ефекту сухий екстракт імбиру лікарського в умовнотерапевтичній дозі перевершує збір «Арфазетин» у дозі 16 мг/кг.

3. На моделі метаболічного синдрому встановлено, що сухий екстракт імбиру лікарського дозою 80 мг/кг достовірно знижував виразність гіперглікемії на 50,6%, підвищував синтез глікогену в печінці на 95,4% та знижував рівень інсуліну на

32,8%, перевершуючи за активністю збір «Арфазетин» дозою 16 мг/кг та не поступаючись метформіну дозою 60 мг/кг. У механізмі дії сухого екстракту імбиру лікарського виявлені антиатерогенні властивості, які проявлялись нормалізацією ліпідного спектру (достовірно знижував вміст ТАГ на 39,5%, ВЖК на 43,3%, апоВ-ЛП на 21,2% та підвищував рівень ЛПВЩ на 43,5% на рівні препаратів порівняння). Сухий екстракт імбиру лікарського значно обмежував процеси пероксидації ліпідів (достовірно знижував вміст у гомогенатах печінки ТБК-реактивних на 37,8%, ДК на 31,7% не поступаючись збору «Арфазетин» та перевершуючи метформін), окиснювальну модифікацію білків (достовірно знижував вміст АДФГ на 36,4%, КДФГ на 27,8% перевершуючи обидва препарати порівняння) та відновлював стан антиоксидантної системи за рахунок підвищення рівня ВГ на 86,5% у гомогенатах печінки ($p < 0,05$).

4. На моделі цукрового діабету 2 типу, викликаного дексаметазоном, застосування сухого екстракту імбиру лікарського дозою 80 мг/кг достовірно зменшує виразність гіперглікемії на 35,2%, пригнічує гіперінсулінемію на 32,2% та нівелює прояви інсулінорезистентності (зниження індексу НОМА-IR на 40,5%). Під впливом сухого екстракту імбиру лікарського достовірно нормалізувався ліпідний обмін (зниження рівня ТАГ у сироватці крові на 32,2%, зниження вмісту апоВ-ЛП на 17,6%, підвищення рівня ЛПВЩ на 29,5%). За антигіперглікемічною, гіполіпідемічною та антиоксидантною дією сухий екстракт імбиру лікарського перевищував активність збору «Арфазетин» у дозі 16 мг/кг.

5. За допомогою гістоморфологічного дослідження, яке здійснювали на тваринах з метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2 типу, викликаним уведенням дексаметазону, визначено панкреатопротекторні властивості сухого екстракту імбиру лікарського у дозі 80 мг/кг: у 100% тварин покращувався морфологічний стан β -клітин, зменшувалася їх вакуолізація, запобігались дистрофічні та некробіотичні зміни, що сприяло збереженню кількості функціонально активних середніх та великих острівців ПЗ. За виразністю протекторного впливу на β -клітини ПЗ щурів сухий екстракт імбиру лікарського переважав препарати порівняння метформін та збір «Арфазетин», які лише частково відновлювали кількість та відсоткову частку дрібних острівців ПЗ.

6. На моделі стрептозотоцин-нікотинамід-індукованого цукрового діабету 2 типу, встановлений виразний позитивний вплив сухого екстракту імбиру лікарського дозою 80 мг/кг на порушений вуглеводний обмін, що підтверджується достовірним зменшенням площі під глікемічними кривими у 2,0 рази, підвищенням коефіцієнту чутливості до інсуліну в 2,63 рази і зростанням рівня глікогену у печінці в 1,3 рази відносно КП. За вираженістю дії сухий екстракт імбиру лікарського не відрізняється від метформіну у дозі 60 мг/кг та значно перевершує ефект збору «Арфазетин» у дозі 16 мг/кг.

7. У ході вивчення параметрів гострої токсичності встановлено, що сухий екстракт імбиру лікарського за умови одноразового внутрішньошлункового введення за класифікацією Hodge та Sterner (1943) належить до IV класу токсичності (малотоксичні речовини): LD_{50} для щурів обох статей складала більше 5000 мг/кг, що свідчить про відсутність статевої чутливості до рослинного екстракту. Сухий екстракт імбиру лікарського в дозі 5000 мг/кг не викликає стану гіпоглікемії через

30, 60, 120 хвилин та через добу після введення. За умови одноразового введення сухий екстракт імбиру лікарського в дозі 80 мг/кг не чинить ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунка, не впливає на секреторну функцію шлунка та моторно-евакуаторну діяльність шлунково-кишкового тракту.

8. Доведено виразну антидіабетичну дію сухого екстракту імбиру лікарського, що дає підставу для подальших доклінічних та клінічних досліджень фітозасобу та створення на його основі ефективного лікарського препарату для фармакотерапії цукрового діабету 2 типу та корекції проявів метаболічного синдрому, як у вигляді монотерапії, так і у комплексі з пероральними цукрознижуючими засобами.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В., Сорокіна М. В. Вивчення антигіперглікемічних властивостей екстракту імбиру на експериментальній моделі цукрового діабету 2 типу, викликаного дексаметазоном. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 5(52). С. 26–30. *(Особистий внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, участь у експерименті, аналіз та узагальнення результатів, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті)*.
2. Kononenko N. M., Chikitkina V. V., Sorokina M. V., Ostapets M. O. Investigation of hypolipidemic properties of ginger extract on the 2 type of diabetes mellitus model, induced by dexamethasone. *Вісник фармації*. 2017. № 4(92). С. 56–61. *(Особистий внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, участь у експерименті, аналіз та узагальнення результатів, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті)*.
3. Kononenko N. M., Chikitkina V. V., Sorokina M. V., Ostapets M. O. The effect of the Ginger dry extract on the indicators of the carbohydrate metabolism under conditions of the experimental metabolic syndrome in Syrian golden hamsters. *Вісник фармації*. 2018. № 1(93). С. 49–53. *(Особистий внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, участь у експерименті, аналіз та узагальнення результатів, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті)*.
4. Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В., Сорокіна М. В., Алхалаф М. В. Експериментальне обґрунтування вибору гіпоглікемічної дози сухого екстракту імбиру на нормоглікемічних щурах. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 1-2. С. 68–77. *(Особистий внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, участь у експерименті, аналіз та узагальнення результатів, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті)*.
5. Kononenko N., Sorokina M., Larianovska J., Chikitkina V. Impact of dry extract of ginger on morphological state of pancreas of Syrian golden hamsters on the background of hypercalorium diet. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 4(14). С. 38–44. *(Особистий внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, участь у експерименті, аналіз та узагальнення результатів, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті)*.
6. Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В., Сорокіна М. В. Перспективи створення нового протидіабетичного засобу на основі імбиру. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: мат. I Міжнародної науково-

- практичної конференції. м. Харків, 30-31 березня 2017 р. Харків, НФаУ, 2017. Т. 2. С. 178–179.
7. Кононенко Н. М., Сорокіна М. В. Антиоксидантні властивості екстракту імбиру на моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном. *V Національний з'їзд фармакологів України: мат. з'їзду.*, м. Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 64–65.
8. Кононенко Н. М., Сорокіна М. В., Чікіткіна В. В. Вплив екстракту імбиру на показники процесу глікозилювання при експериментальному метаболічному синдромі. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: мат. III Міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції.* м. Харків, 14–15 листопада 2017 р. Харків, НФаУ, 2017. С. 109–110.
9. Чікіткіна В. В., Сорокіна М. В. Антидіабетичні властивості сухого екстракту імбиру на експериментальних моделях цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому. *Paragraphs in medicine: mat. of International research and practice conference.* Lublin, 9 March 2017 Lublin, Poland. P. 167–169.
10. Сорокіна М. В., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. Вплив сухого екстракту імбиру на функціональну активність шлунково-кишкового тракту. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: мат. II Міжнародної науково-практичної конференції.* м. Харків, 28-29 березня 2018 р. Харків, НФаУ, 2018. С. 272.
11. Сорокіна М. В., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. Вивчення гострої токсичності сухого екстракту імбиру. *Косметологія та ароматологія: етапи становлення і майбутнє: мат. Міжнародної науково-практичної конференції.* м. Харків, 22-23 лютого 2018 р. Харків, «НФаУ», 2018. С. 113.
12. Сорокіна М. В., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. Дослідження впливу сухого екстракту імбиру на гістологічний стан підшлункової залози щурів за умови цукрового діабету 2-типу, обумовленого введенням дексаметазону. *Advances of science: mat. of International scientific conference.* Karlovy Vary, Kyiv, 1 June 2018 Karlovy Vary, Kyiv, Czech Republic, Ukraine, 2018. P. 60–62.
13. Сорокіна М. В., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. Вплив сухого екстракту імбиру на ліпідний обмін золотавих хом'ячків з експериментальним метаболічним синдромом. *Advances of science: mat. of International scientific conference.* Karlovy Vary, Kyiv, 28 September 2018 Karlovy Vary, Kyiv, Czech Republic, Ukraine, 2018. P. 1704–1708.
14. Чікіткіна В. В., Кононенко Н. М., Сорокіна М. В. Вплив сухого екстракту імбиру на ступінь окиснювальної модифікації білків при експериментальному метаболічному синдромі. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : мат. I Науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю.* м. Харків, 18 жовтня 2018 р. Харків, «НФаУ», 2018. С. 262.
15. Кононенко Н. М., Сорокіна М. В., Чікіткіна В. В. Антидіабетичні властивості сухого екстракту імбиру: інформаційний лист Укрмедпатентінформу МОЗ України. Вип. 24 з проблеми «Фармація» № 209-2018. К., 2018. 4с. *(Особистий внесок дисертанта: постановка експерименту, відбір та підготовка матеріалу, статистична обробка даних, аналіз результатів, оформлення матеріалів до друку).*

АНОТАЦІЯ

Сорокіна М.В. Фармакологічне обґрунтування застосування сухого екстракту імбиру при цукровому діабеті 2 типу та метаболічному синдромі. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2019.

В дисертаційній роботі проведено експериментальне дослідження та фармакологічне обґрунтування сухого екстракту імбиру лікарського як перспективного антидіабетичного засобу.

Встановлено, що сухий екстракт імбиру виявляє антигіперглікемічні, антиоксидантні, гіполіпідемічні властивості, здатність гальмувати розвиток постпрандіальної гіперглікемії, поліпшує чутливість тканин до дії інсуліну та підвищує толерантність до глюкози.

Вказані властивості забезпечують виражені антидіабетичні властивості сухого екстракту імбиру у дозі 80 мг/кг на експериментальній моделі МС, викликаного гіперкалорійною високофруктозною дієтою у сирійських золотавих хом'яків та на моделях ЦД 2 типу, індукованого дексаметазоном і стрептозотоцином у щурів.

За виразністю фармакологічної дії сухий екстракт імбиру суттєво переважає препарат порівняння багатокомпонентний фітозбір «Арфазетин» та не поступається цукрознижуючому препарату групи бігуанідів метформіну.

Сухий екстракт імбиру відноситься до класу малотоксичних речовин за класифікацією Hodge та Sterner (1943), не чинить ульцерогенну дію та не впливає на секреторну та рухову активність ШКТ.

Сухий екстракт імбиру є перспективним для подальшого доклінічного, клінічного вивчення та впровадження у практичну медицину як препарат для фармакотерапії ЦД 2 типу та корекції проявів МС у вигляді монотерапії і у комплексі з пероральними цукрознижуючими засобами.

Ключові слова: сухий екстракт імбиру лікарського, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, антигіперглікемічна дія, інсулінорезистентність, антиоксидантна активність, антиатерогенна дія.

АННОТАЦИЯ

Сорокина М.В. Фармакологическое обоснование применения сухого экстракта имбиря при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2019.

В диссертационной работе проведено экспериментальное исследование и фармакологическое обоснование сухого экстракта имбиря лекарственного как перспективного антидиабетического средства.

Установлено, что сухой экстракт имбиря оказывает антигипергликемические,

антиоксидантные, гиполипидемические свойства, способность тормозить развитие постпрандиальной гипергликемии, улучшает чувствительность тканей к действию инсулина и повышает толерантность к глюкозе.

Указанные свойства обеспечивают выраженные противодиабетические свойства сухого экстракта имбиря в дозе 80 мг/кг на экспериментальной модели МС, вызванного гиперкалорийной высокофруктозной диетой у сирийских золотистых хомячков и на моделях СД 2 типа, индуцированного дексаметазоном и стрептозотоцином у крыс.

По выраженности фармакологического действия сухой экстракт имбиря существенно превосходит препарат сравнения многокомпонентный фитосбор «Арфазетин» и не уступает сахароснижающему препарату группы бигуанидов метформину.

Сухой экстракт имбиря относится к классу малотоксичных веществ по классификации Hodge та Sterner (1943), не оказывает ulcerогенное действие и не влияет на секреторную и двигательную активность ЖКТ.

Сухой экстракт имбиря является перспективным для дальнейшего доклинического, клинического изучения и внедрения в практическую медицину как препарат для фармакотерапии СД 2 типа и коррекции проявлений МС в виде монотерапии и в комплексе с пероральными сахароснижающими средствами.

Ключевые слова: сухой экстракт имбиря лекарственного, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, антигипергликемический действие, инсулинорезистентность, антиоксидантная активность, антиатерогенное действие.

SUMMARY

Sorokina M.V. Pharmacological substantiation of the use of dry extract of ginger in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. – A manuscript.

A thesis for a candidate degree in pharmaceutical sciences in specialty 14.03.05 – «Pharmacology». – National University of Pharmacy, the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The thesis is devoted to solving a pressing scientific problem, which is to experimentally justify the use of a new antidiabetic agent in the treatment and prevention of diabetes. Knowledge of safety and pharmacological effects of the dry ginger extract has been enhanced. The feasibility of further clinical research and the possibility of using the dry ginger medicinal extract have been proved in the complex treatment of type 2 diabetes mellitus and insulin-resistant conditions.

During the pharmacological screening, the absence of the hypoglycemic effect of the dry ginger extract on normoglycemic rats after a single administration in a wide dose range of 10-150 mg/kg has been established. Proved antihyperglycemic effect of the dry ginger extract under a long-term administration to rats. With a 20-day application of the dry ginger medicinal extract during oral and intraperitoneal glucose tolerance tests, a conditioned therapeutic dose of 80 mg/kg of the dry extract was established, which causes a pronounced reliable antihyperglycemic effect. In terms of the severity of the antihyperglycemic effect, the dry ginger extract is not inferior to metformin and reliably exceeds the activity of the plant collection "Arphasetinum".

The antihyperglycemic properties of the dry ginger extract at a dose of 80 mg/kg

were confirmed on the model of glucose intolerance in rats induced by dexamethasone

The dry ginger extract reduced the level of glycemia and insulin in the blood, normalized the HOMA-IR index, HbA1c, and fructosamine content, and also restored the glycogen-forming function of the liver on an experimental model of a metabolic syndrome caused by a hypercaloric high fructose diet in golden Syrian hamsters. The dry ginger extract was at the level of metformin and exceeded the efficiency of the plant collection "Arphasetinum" which was probably induced by the powerful complex pharmacological action of ginger phenolic compounds - gingerols. In this model, the studied ginger extract corrected dyslipidemic disorders at the level of comparison the plant collection "Arphasetinum" and metformin. The intensity of the antioxidant properties of the dry ginger extract significantly exceeded metformin.

A study of the anti-diabetic effect of dry ginger extract on a model of type 2 diabetes mellitus caused by dexamethasone revealed a pronounced anti-hyperglycemic effect and correction of carbohydrate metabolism at the level of the plant collection "Arphasetinum". Under the influence of the dry ginger extract, the level of free fatty acids decreased, probably due to the correction of insulin resistance, hypertriacylglycerolemia significantly decreased, which correlated with a decrease in apo-LP production in the liver. The dry ginger medicinal extract showed a more pronounced ability to normalize lipid metabolism at the level of the comparator of the plant collection "Arphasetinum". In this model, the dry ginger extract reliably suppressed the intensity of lipid peroxidation processes and normalized the content of restored glutathione at the level of the plant collection "Arphasetinum".

The pancreato-protective properties of dry ginger extract at a dose of 80 mg / kg were revealed during the histomorphologic studies conducted in animals with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus caused by administration of dexamethasone: morphological state of β -cells was improved, their vacuolization was reduced, dystrophic and necrobiotic changes were prevented, which contributed to the preservation of the number of functionally active medium and large pancreatic islets. In terms of the severity of the protective effect on β -cells of the pancreas of rats, the dry ginger medicinal extract exceeded the comparison drugs metformin and the plant collection "Arphasetinum", which only partially restored the number and percentage of small pancreatic islets.

Under conditions of relative insulin deficiency modeled by streptozotocin with nicotinamide, it was found that the administration of the dry ginger extract more pronouncedly reduces the level of basal glycemia compared with metformin and the plant collection "Arphasetinum". The administration of the dry ginger extract improved the glucose tolerance, the area under the glycemic curve did not differ from the metformin group and was statistically less than the area when the plant collection "Arphasetinum" was introduced. The dry ginger extract increased the sensitivity of peripheral tissues to insulin at the level of metformin and contributed to the restoration of glycogen content in the liver.

During the assessment of the parameters of acute toxicity, it was established that the dry ginger medicinal extract after a single intragastric administration according to the classification of Hodge and Sterner (1943) belongs to the class IV toxicity (low-toxic substances): LD₅₀ for rats of both sexes was more than 5000 mg/kg, which indicates the absence of sexual sensitivity to the plant extract. The dry extract of ginger medicinal in a dose of 5000 mg/kg did not cause a state of hypoglycemia after 30, 60, 120 minutes and a day after the administration.

When administered once, the dry ginger medicinal extract at a dose of 80 mg/kg did not have an ulcerogenic effect on the gastric mucosa, did not affect the secretory function of the stomach and motor-evacuation activity of the gastrointestinal tract.

Thus, a pronounced antidiabetic effect of the dry ginger medicinal extract has been proven, which gives grounds for further preclinical and clinical studies of phytomedication and the creation on its basis of an effective drug for the pharmacotherapy of type 2 diabetes and the manifestations of the metabolic syndrome, both in monotherapy and complex with oral hypoglycemic agents.

Key words: dry ginger medicinal extract, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, antihyperglycemic effect, insulin resistance, antioxidant activity, anti-atherogenic effect.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АДФГ	– альдегіддинітрофенілгідрозони;
АОС	– антиоксидантна система;
АОЗ	– антиоксидантний захист;
апоВ-ЛП	– апо-В-вмісні ліпопротеїни;
АФК	– активні форми кисню;
ВГ	– відновлений глутатіон;
ВЖК	– вільні жирні кислоти;
ВРО	– вільнорадикальне окиснення;
ВЧТТГ	– внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози;
ДК	– дієнові кон'югати;
ІК	– інтактний контроль;
ІР	– інсулінорезистентність;
КДФГ	– кетондинітрофенілгідрозони;
КП	– контрольна патологія;
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності;
МС	– метаболічний синдром;
ОМБ	– окиснювальна модифікація білків;
ОТТГ	– оральний тест толерантності до глюкози;
ПЗ	– підшлункова залоза;
ПО	– панкреатичні острівці;
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів;
ПП	– препарат порівняння;
СЕІЛ	– сухий екстракт імбиру лікарського;
СОШ	– слизова оболонка шлунку;
ТАГ	– триацилгліцериди;
ТБК-АП	– продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою;
ЦД 2 типу	– цукровий діабет 2 типу;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
НbA1c	– глікозильований гемоглобін;
НОМА-ІР	– індекс інсулінорезистентності;
STZ+Н	– стрептозотоцин+нікотинамід.

