

Тернопільський національний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського  
Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Дуб Анастасія Ігорівна**

УДК 615.252.349.7.07:615.322:582.634.1

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

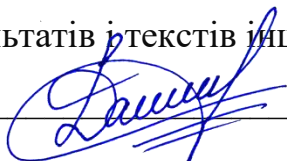
### **Експериментальне обґрунтування антидіабетичної активності нової фітокомпозиції**

14.03.05 – фармакологія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 А.І. Дуб

Науковий керівник Кліщ Іван Миколайович, заслужений діяч науки і техніки  
України, доктор біологічних наук, професор

Харків – 2021

## АНОТАЦІЯ

**Дуб А. І. Експериментальне обґрунтування антидіабетичної активності нової фітокомпозиції.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.03.05 «Фармакологія» (22 – Охорона здоров'я). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена фармакологічному дослідженню нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої (*Morus alba* L.), стулок квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.), пагонів чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus* L.) як перспективного антидіабетичного засобу.

Встановлено, що згідно класифікації К.К. Сидорова, сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної та фітокомпозиція належать до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) за умов одноразового внутрішньошлункового введення щурам.

Скринінговими дослідженнями за умов аліментарної глікемії у нормоглікемічних щурів за результатами орального тесту толерантності до глюкози встановлено умовно-ефективну дозу за гіпоглікемічною дією сухого екстракту листя шовковиці білої – 200 мг/кг, сухого екстракту стулок квасолі звичайної – 75 мг/кг, сухого екстракту пагонів чорниці звичайної – 50 мг/кг, фітокомпозиції на їх основі – 165 мг/кг (100 мг/кг із розрахунку на сухий екстракт листя шовковиці білої).

На моделі твінової гіперліпідемії у щурів встановлено корегуючий вплив фітокомпозиції на ліпідний спектр крові. Профілактичне введення фітокомпозиції достовірно ( $p < 0,05$ ) знижувало концентрацію загальних ліпідів на 15,7 %, загальний холестерол на 33,5 % та триацилгліцеролів на 36,5 % відносно контрольної патології. Виявлено й позитивні зміни

у фракційному складі холестеролу: достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання ХС ЛПВЩ на 20,7 %, ХС ЛПНЩ на 49,2 % відносно групи контрольної патології. Вказані зміни відобразились і на коефіцієнті атерогенності, який знижувався на 29,3 % ( $p < 0,05$ ).

Дослідження антигіперглікемічної активності фітокомпозиції здійснювали на моделі первинної інсулінорезистентності, індукованої введенням дексаметазону молодим щурам. Профілактичне застосування фітокомпозиції запобігало зростанню базальної глікемії, що наприкінці експерименту була нижчою на 19,0 % у порівнянні з групою контрольної патології та не перевищувала норми. При аліментарній глікемії фітокомпозиція продемонструвала антигіперглікемічну активність, що достовірно перевищувала активність референс-препарату «Арфазетин» на 30, 60 та 90 хв від початку тесту. Обраховані за результатами проведеного орального тесту глікемічні коефіцієнти не перевищували нормальних значень. За результатами короткого інсулінового тесту встановлено, що фітокомпозиція збільшує чутливість до інсуліну на 16,2 % вище групи контрольної патології, що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищує ефективність «Арфазетину» та статистично не відрізняється від групи інтактного контролю та групи тварин, які отримували метформін, що свідчить про гальмування розвитку інсулінорезистентності. Також встановлено гальмування реакції на введення катехоламінів під час адреналінового тесту, що відповідало активності «Арфазетину».

За умов високофруктозної дієти у тварин групи контрольної патології зафіксовано характерні ознаки розвитку метаболічного синдрому: помірна гіперглікемія натще, підвищення глікемічної кривої за умов аліментарної гіперглікемії та зміни у ліпідному спектрі крові із гіпертригліцеридемією та зростанням загального холестеролу та його проатерогенних фракцій. Застосування ФК нормалізувало базальну глікемію та знижувало гіперглікемію після «глюкозного навантаження» на 20,7 %, 25,4 %, 17,6 %, 15,5 % та 16,8 % відповідно через 30, 60, 90, 120 та 180 хв від початку тесту

відносно групи контрольної патології. Функціональні глікемічні коефіцієнти за результатами тесту відповідали нормі. Глікемічна реакція на адреналін знижувалась на 13,8 % та 10,9 % через 30 та 90 хв від початку тесту. Під дією ФК коефіцієнт чутливості до інсуліну зростав на 18,9 % відносно групи КП.

Дослідження ліпідного спектру крові виявило зниження під дією ФК концентрації загальних ліпідів на 20,1 %, загального холестеролу – на 28,6 %, тригліцеридів – на 35,1 % відносно групи контрольної патології. Нормалізувався і коефіцієнт атерогенності за рахунок зниження ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ на 50,6 % та 36,4 % та підвищення ХС ЛПВЩ, який становив 51,8 % від загального холестеролу у цій групі, що перевищує активність обох референс препаратів.

Встановлено, що ФК позитивно впливала на функціональний стан печінки, що підтверджувалось зниженням активності АсАТ на 8,9 %, АлАТ – на 24,2 % у порівнянні із групою контрольної патології. Важливим є також зменшення ендогенної інтоксикації, про що свідчить зменшення МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub>, що перевищує активність референс-препаратів: відносно «Арфазетину» – на 17,7 % та 5,4 %, метформіну – на 21,5 % та 22,2 %.

Виявлено корегуючий вплив фітокомпозиції на баланс систем антиоксидантного захисту та пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). У експериментальній групі тварин, які отримували фітокомпозицію, відновлювалась активність антиоксидантних ферментів, зокрема у сироватці крові СОД зросла на 36,4 %, КАТ – на 59,6 %, концентрація ВГ збільшилась на 17,7 % відповідно відносно групи КП, а у гомогенаті печінки СОД і КАТ на 21,2 та 59,6 %, а ВГ – на 54,2 %. Паралельно відбувалось зниження інтенсивності ПОЛ.

У групі тварин, які отримували ФК, зменшувалась інтенсивність процесів ПОЛ: у сироватці крові та гомогенаті печінки – концентрація ТБК-АП – на 33,0 та 33,1 %, ДК – на 35,9 та 38,6 %, ГПЛ – на 19,4 та 19,7 % відповідно відносно КП. Вказані зміни віддзеркалювали обраховані

коефіцієнти, а саме: антиоксидантно-прооксидантний індекс зростав на 145,7 %, інтегративний індекс  $\Phi$  – на 31,1 %.

Досліджено стан вуглеводного обміну при експериментальному цукровому діабеті 2 типу, індукованого введенням стрептозотоцину із попереднім введенням нікотинаміду. Виявлено зростання базальної глікемії на більш ніж 70 % відносно вихідного рівня у кожній з експериментальних груп, а після застосування фітокомпозиції зниження на 39,9 % у порівнянні із групою тварин, які отримували воду, що перевищувало ефект «Арфазетину» та відповідало активності метформіну. Також фітокомпозиція запобігала зростанню глікемії на 39-43 % відносно контрольної патології після «глюкозного навантаження», нормалізуючи її до показників інтактного контролю. У короткому інсуліновому тесті підтверджена інсулінсенсibiliзуюча активність, в адреналіновому – зниження реакції до катехоламінів.

При застосуванні ФК відмічали м'який корегуючий вплив на ліпідний спектр крові, який чітко спостерігався при визначенні фракційного складу холестеролу – ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ знижувались на 40,5 % та 35,0 % відповідно відносно групи контрольної патології, а ХС ЛПВЩ дещо збільшувався, тригліцеридемія знижувалась на 35,2 % відносно групи контрольної патології, що відповідно зменшувало й коефіцієнт атерогенності на 37,7 %, що на 13,8 % та 10,9 % нижче від груп тварин, які отримували «Арфазетин» та метформін відповідно.

Маркерні ферменти цитолізу (АсАТ та АлАТ) та холестази (ЛФ) відповідно знижувались на 8,9, 15,3 та 14,5 % відносно діабетичних тварин, які отримували плацебо, що свідчить про гепатопротекторний ефект фітокомпозиції. На фоні покращення функції печінки, відбувалось зниження інтенсивності ендогенної інтоксикації та катаболізму, що підтверджено зниженням МСМ<sub>1</sub> – на 16,2 % та МСМ<sub>2</sub> на 22,2 % відносно контрольної патології.

Як і при метаболічному синдромі, у діабетичних тварин групи контрольної патології відбувалось порушення балансу антиоксиданти-прооксиданти. Фітокомпозиція спричиняла корегуючий ефект на антиоксидантну систему, збільшуючи активність СОД і КАТ на 30,3 та 20,6 % у сироватці крові. Концентрація ВГ зростала на 19,1 % у сироватці крові та на 51,3 % у гомогенаті печінки відносно контрольної патології. За рахунок зростання активності системи антиоксидантного захисту спостерігали значне зниження ТБК-АП у сироватці крові на 39,5 % та 37,9 % у гомогенаті печінки, ДК – на 39,5 та 44,0 %, ГПЛ – на 15,4 та 21,4 % відповідно у порівнянні з групою контрольної патології. Застосування ФК нормалізувало антиоксидантно-прооксидантний індекс та інтегративний індекс Ф, збільшуючи їх на 106,3 % та 86,1 % відповідно.

Гістологічно підтверджено, що моделювання метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу у групі тварин контрольної патології призводило до порушення балково-радіальної організації гепатоцитів, розвитку білкової гіаніново-крапельної та гідропічної дистрофії гепатоцитів. У підшлунковій залозі наростали розлади кровообігу, мукоїдний та фібриноїдний набряк судин з подальшим накопиченням гіаліноподібних структур. Площа острівців різко зменшувалась. У збережених фрагментах острівцевого апарату зменшувалась кількість центральних острівцевих клітин. Корекція референс-препаратами частково знижувала прогресування дезорганізації пухкої сполучної тканини строми та судин підшлункової залози та частково покращувала кровообіг судин печінки. Проте прояви дистрофічних змін у цих органах не зменшувались. Застосування фітокомпозиції суттєво вплинуло на структурне відновлення гепатоцитів та різко зменшило дистрофічні зміни панкреатоцитів, проте повного структурного відновлення острівцевого апарату не відбулось.

Таким чином, результати фармакологічного дослідження фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої (*Morus alba* L.), стулок квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.), пагонів чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus* L.) підтверджують доцільність

його впровадження як ефективного антидіабетичного засобу для застосування у комплексній фармакотерапії ЦД 2 типу, метаболічного синдрому та інсулінорезистентних станів.

*Ключові слова:* цукровий діабет, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, антиоксидантна активність, гіпоглікемічна дія, гіполіпідемічна дія, фітокомпозиція, екстракт шовковиці, екстракт квасолі, екстракт чорниці.

*Список публікацій здобувача:*

1. Стечишин І. П., Дуб А. І. Антиоксидантна та гіпоглікемічна активність біофлавоноїдів за цукрового діабету II типу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. №6. С. 15–22 (*Особистий внесок – участь у написанні огляду літератури, оформленні статті*).

2. Вивчення складу флавоноїдів і гіпоглікемічної дії сухих екстрактів стулок квасолі / Л.В. Вронська, А.І. Дуб, І.М. Кліщ, А.Є. Демид. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. №2. С. 62–69 (*Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті*).

3. Вплив нової фітокомпозиції на спектр ліпідів крові на моделі гіперліпідемії в щурів / А.І. Дуб, І.М. Кліщ, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин. *Фармакологія і лікарська токсикологія*. 2018. № 4-5. С. 32-37 (*Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті*).

4. Вивчення гіпоглікемічної дії фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці / А.І. Дуб, І.М. Кліщ, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин. *Медична і клінічна хімія*. 2018. № 3. С. 43-49 (*Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті*).

5. Дуб А.І., Кліщ І.М. Вплив нової фітокомпозиції, що містить сухі

екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці, на ліпідний спектр крові при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №2 (59). С. 38–43 (*Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті*).

6. Вплив концентрації етанолу в екстрагенті на флавоноїдний профіль витягу із листя шовковиці білої і його цукрознижувальну дію / Л.В. Вронська, А.І. Дуб, А.Є. Демид, Т.А. Грошовий, І.М. Кліщ. *Фармацевтичний часопис*. 2020. №1. С. 5–13 (*Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті*).

7. Dub, A. I., Klishch, I. M., Vronska, L. V., & Stechyshyn, I. P. Study of the specific activity of the phytocomposition on the dexamethasone-induced insulin resistance. *Medical and Clinical Chemistry*. 2021. Vol. 2. P. 5-14 (*Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті*).

8. Hypolipidemic activity of the new phytocomposition under experimental metabolic syndrome / A. Dub, I. Klishch, L. Vronska, I. Stechyshyn, N. Hetsko. *Czasopismo aptekarskie*. 2021. Vol. 8-9. P. 52-58 (*Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті*).

9. Вронська Л.В., Дуб А.І., Грошовий Т.А., Кліщ І.М., Демид А.Є. Спосіб одержання сухого екстракту стулок квасолі звичайної з гіпоглікемічною дією: пат. 130960 Україна, МПК А61К 36/48 (2006.01), А61К 9/14 (2006.01), А61Р 3/10 (2006.01). № а 2018 06542; заявл. 11.06.2018; опубл. 10.01.2019, Бюл. № 1 (*Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведені досліджень та оформленні патенту*).

10. Дуб А. І., Вронська Л. В., Кліщ І. М. Дослідження впливу екстрагенту на гіпоглікемічну дію екстракту листя шовковиці білої. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських*



*препаратів*: матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 року. Тернопіль, 2016. С. 330–331.

11. Dub A., Vronska L., Klishch I. Comparative study of hypoglycemic activity of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) shells dry extracts. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 5-th International conference and workshop, Lublin, 21-24 June 2017. Lublin, 2017. P. 68.

12. Study of biologically active substances of white mulberry leaves and their extracts / L. Vronska, A. Demyd, A. Dub, T. Hroshovyi, I. Klishch. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 5-th International conference and workshop, Lublin, 21-24 June 2017. Lublin, 2017. P. 167.

13. Дуб А.І., Стечишин І.П. Дослідження гострої токсичності сухого екстракту листя шовковиці білої (*Morus alba* L.). *Bukovinian International Medical Congress «BIMCO 2018»*: збірник матеріалів міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, м. Чернівці, 4-6 квітня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 409.

14. Дуб А.І., Стечишин І.П. Вивчення гіполіпідемічної активності сухого екстракту шовковиці білої. *XXII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*: збірник матеріалів доповідей, м. Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 185-186.

15. Дуб А.И. Изучение активности сухого экстракта побегов черники обыкновенной на модели твиновой гиперлипидемии. *Актуальные проблемы современной медицины*: матер. 72-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием, Самарканд, 11-12 мая 2018 г. Самарканд, 2018. С. 313.

16. Дуб А.І., Стечишин І.П. Вивчення дозозалежності сухого екстракту листя шовковиці білої. *XVII Конгрес світової федерації українських лікарських товариств*: матер. міжнар. наук. Конгресу, м. Тернопіль, 20-22 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 235.

17. Дуб А.І. Особливості гіпоглікемічної дії фітозасобу на основі сухого екстракту листя шовковиці білої залежно від дози. *Науково-технічний прогрес*

*і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 265-266.*

18. Dub A. Investigation the effect of the hypoglycemic herbal remedy, that contains extracts of the white mulberry, common bean and blueberry on the experimental model of insulin resistance. *Annual young medical scientists conference 2018: abstracts book of IV International conference of students and young scientists, Kyiv, 23-25 November 2018. Kyiv, 2018. P. 129–130.*

19. Дуб А.І. Зміни вуглеводного обміну після корекції новою фітокомпозицією при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: збірник матеріалів доповідей, м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 219.*

20. Дуб А.І. Дослідження гіполіпідемічної активності нової фітокомпозиції на основі шовковиці білої при цукровому діабеті 2 типу. *Перший крок в науку – 2019: матер. XVI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Вінниця, 18-19 квітня 2019 р. Вінниця, 2019. С. 435.*

21. Дуб А.І., Стечишин І.П. Дослідження чутливості до інсуліну при експериментальному цукровому діабеті 2 типу та його корекції новою фітокомпозицією. *Хімія природних сполук: матеріали V всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 81-82.*

22. Dub A., Vronska L., Klishch I. Application the phytocomposition of dry extracts for correction the lipid metabolism changes in experimental metabolic syndrome. *Plant – the source of research material: abstracts book of 6-th International conference and workshop, Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019. Lublin-Naleczow, 2019. P. 122-123.*

23. Development of analysis methods of the bilberry shoots dry extract and researching of its hypoglycemic activity / L. Vronska, A. Dub, A. Demyd,

T. Hroshovyi, I. Kernychna. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 6-th International conference and workshop, Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019. Lublin-Naleczow, 2019. P. 120-121.

24. Дослідження специфічної активності нової фітокомпозиції на перебіг експериментального метаболічного синдрому / А.І. Дуб, І.М. Кліщ, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії* : мат. всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 21-22.

25. Гіпоглікемічна активність нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти шовковиці білої, квасолі звичайної та чорниці звичайної при експериментальному метаболічному синдромі / А.І. Дуб, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин, Н.В. Гецько, І.М. Кліщ. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 279-281.

26. Дуб А.І. Вплив фітокомпозиції на показники цитолізу та холестазу за умов експериментального цукрового діабету 2 типу. «*YOUNG SCIENCE 2.0*»: мат. всеукр. наук.-практ. інтернет-конф., Київ, 20 листопада 2020 р. Київ, 2020. С. 34-35.

27. Дуб А. І. Дослідження антиоксидантної активності фітокомпозиції при експериментальному метаболічному синдромі. «*YOUNG SCIENCE 3.0*»: мат. всеукр. наук.-практ. інтернет-конф., Київ, 26 березня 2021 р. Київ, 2021. С. 29-31.

28. Дуб А., Пилипишин М. Визначення впливу фітокомпозиції на стан перекисного окиснення ліпідів при експериментальному метаболічному синдромі. Матер. XXV Міжнар. медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2021. С. 193-194.

## ANNOTATION

**Dub A. I. Experimental approach of the antidiabetic activity of the new phytocomposition.** – Manuscript copyright.

The thesis for a candidate degree of pharmaceutical sciences (PhD) in specialty 14.03.05 – «Pharmacology» (22 – Healthcare). – Ternopil National Medical University of Ministry of Healthcare of Ukraine, National University of Pharmacy of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis was devoted to the pharmacological study of the new phytocomposition which contains dry extracts of White mulberry (*Morus alba* L.) leaves, Common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) shells, Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) shoots.

It is established that the safety of use according to the classification of K.K. Sydorov, dry extracts of *Morus alba* L. leaves, *Phaseolus vulgaris* L. shells, *Vaccinium myrtillus* L. shoots and phytocomposition belong to the V class of toxicity – practically non-toxic substances ( $LD_{50} > 5000$  mg/kg) under the conditions of a single intragastric administration to rats.

Screening studies under the conditions of alimentary glycemia in normoglycemic rats based on the results of the oral glucose tolerance test established a conditionally effective dose of hypoglycemic action of dry extracts of *Morus alba* L. leaves – 200 mg/kg, dry extracts of *Phaseolus vulgaris* L. shells – 75 mg/kg, dry extracts of *Vaccinium myrtillus* L. shoots – 50 mg/kg and phytocomposition based on it – 165 mg/kg (100 mg/kg based on the dry extract of *Morus alba* L. leaves).

The model of hyperlipidemia in rats found a corrective effect of phytocomposition on the blood lipid spectrum. Preventive administration of the phytocomposition reduced the concentration of total lipids by 15,7% significantly ( $p < 0,05$ ), total cholesterol by 33,5%, and triacylglycerols by 36,5% relative to control pathology. Positive changes in the fractional composition of cholesterol were also revealed: significant increase in HDL cholesterol by 20,7% ( $p < 0,05$ ),

LDL cholesterol by 49,2% relative to the control pathology group. These changes were reflected in the atherogenic coefficient, which decreased by 29,3% ( $p < 0,05$ ).

Studies of the antihyperglycemic activity of the phytocomposition were performed on a model of primary insulin resistance induced by dexamethasone administration to young rats. Prophylactic use of the phytocomposition prevented the growth of basal glycemia, which at the end of the experiment was lower by 19,0% compared with the control pathology group and did not exceed the norm. In alimentary glycemia, the phytocomposition showed antihyperglycemic activity, which significantly exceeded the activity of the reference drug «Arfazetin» for 30, 60, and 90 minutes from the start of the test. Glycemic coefficients calculated from the results of the oral test did not exceed normal values. According to the results of a short insulin test, it was found that the phytocomposition increases insulin sensitivity by 16,2% above the control pathology group, which significantly ( $p < 0,05$ ) exceeds the effectiveness of «Arfazetin» and does not differ statistically from the intact control group and the group of animals which received metformin, indicating inhibition of insulin resistance. Inhibition of the reaction to the administration of catecholamines during the adrenaline test, which corresponded to the activity of «Arfazetin», was also found.

Under the conditions of a high-fructose diet in animals of the control pathology group, characteristic signs of metabolic syndrome development were recorded: moderate hyperglycemia on an empty stomach, increase in the glycemic curve under conditions of alimentary hyperglycemia and changes in blood lipid spectrum with hypertriglyceridemia and increase in total cholesterol and proatherogenesis. The use of phytocomposition normalized basal glycemia and reduced hyperglycemia after «glucose load» by 20,7%, 25,4%, 17,6%, 15,5% and 16,8%, respectively, after 30, 60, 90, 120 and 180 minutes from the beginning of the test against the group of control pathology. Functional glycemic coefficients, according to the test results, were normal. The glycemic response to adrenaline decreased by 13,8% and 10,9% after 30 and 90 minutes after the start of the test,

respectively. Under the action of phytocomposition, the insulin sensitivity coefficient increased by 18,9% relative to the control pathology group.

The study of the blood lipid spectrum revealed a decrease under the action of phytocomposition concentration of total lipids by 20,1%, total cholesterol – by 28,6%, triglycerides – by 35,1% relative to the control pathology group. The atherogenic factor was normalized due to a decrease in LDL cholesterol and VLDL cholesterol by 50,6% and 36,4% and an increase in HDL cholesterol, which was 51,8% of total cholesterol in this group, which exceeds the activity of both reference drugs.

It was found that phytocomposition had a positive effect on the functional state of the liver, which was confirmed by a decrease in the activity of AST by 8,9%, ALT – by 24,2% compared with the control pathology group. It is also important to reduce endogenous intoxication, as evidenced by a decrease in  $MAM_1$  and  $MAM_2$ , which exceeds the activity of reference drugs by 17,7%, 5,4%, respectively, relative to the group of animals treated with «Arfazetin», and by 21,5% and 22,2% relative to the group of animals treated with metformin.

The curative effect of phytocomposition on the balance of antioxidant protection systems and lipid peroxidation has been revealed. In the experimental group of animals receiving phytocomposition, the activity of antioxidant enzymes was restored, in particular in the serum SOD increased by 36,4%, CAT – by 59,6%, the concentration of GSH increased by 17,7%, respectively, relative to the group control pathology, and in the homogenate liver SOD and CAT by 21,2 and 59,6%, and GSH – by 54,2%. In parallel, there was a decrease in the intensity of the processes of lipid peroxidation:

In the group of animals treated with phytocomposition, the lipid peroxidation decreased: in blood serum and liver homogenate – the concentration of TBARS – by 33,0 and 33,1%, DC – by 35,9 and 38,6%, LHP – by 19,4 and 19,7%, respectively, relative to control pathology group. These changes were reflected in the calculated coefficients: the antioxidant-prooxidant index increased by 145,7% and the integrative index F – by 31,1%.

The state of carbohydrate metabolism in experimental type 2 diabetes mellitus induced by streptozotocin administration with previous nicotinamide administration was studied. Basal glycemia increased by more than 70% relative to baseline in each of the experimental groups. After application of phytocomposition decreased by 39,9% compared with the group of animals that received water that exceeded the effect of «Arfazetin» and corresponded to the activity of metformin. Also, the phytocomposition prevented an increase in glycemia by 39-43% relative to control pathology after «glucose load», normalizing it to intact control. A short insulin test confirmed insulin-sensitizing activity, adrenaline test – a decrease in response to catecholamines.

When using phytocomposition, there was a mild corrective effect on the blood lipid spectrum, which was observed when determining the fractional composition of cholesterol – LDL cholesterol and VLDL cholesterol decreased by 40,5% and 35,0%, respectively, relative to the control group. HDL cholesterol increased slightly; triglyceridemia decreased by 35,2% relative to the control pathology group, which reduced the atherogenic factor by 37,7%, 13,8% and 10,9% lower than the groups of animals treated with «Arfazetin» and metformin, respectively.

Marker enzymes of cytolysis (AST and ALT) and cholestasis (ALP) were reduced by 8,9, 15,3, and 14,5% respectively, relative to diabetic animals receiving placebo, indicating a hepatoprotective effect of phytocomposition. Against the background of improved liver function, there was a decrease in the intensity of endogenous intoxication and catabolism, which was confirmed by a decrease in MAM<sub>1</sub> – by 16,2% and MAM<sub>2</sub> by 22,2% relative to control pathology.

As with the metabolic syndrome, there was an imbalance of antioxidants-prooxidants in diabetic animals of the control pathology group. The phytocomposition caused a corrective effect on the antioxidant system, increasing the activity of SOD and CAT by 30,3 and 20,6% in the serum. GSH concentration increased by 19,1% in serum and 51,3% in liver homogenate relative to control pathology. Due to the increase in the activity of the antioxidant defense system, a significant decrease in serum TBARS was observed by 39,5% and 37,9% in the liver

homogenate, DC – by 39,5 and 44,0%, LHP – by 15,4 and 21,4%, respectively, compared with the control pathology group. The use of phytocomposition normalized the antioxidant-prooxidant index and the integrative index F, increasing them by 106,3% and 86,1%, respectively.

Histologically confirmed that the simulation of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in the group of animals of control pathology led to a violation of the beam-radial organization of hepatocytes, the development of protein hyaline-droplet hydropic hepatocyte dystrophy. Circulatory disorders, mucoid and fibrinoid edema of blood vessels with subsequent accumulation of hyaline-like structures increased in the pancreas. The area of the islands decreased sharply. The number of central islet cells decreased in the preserved fragments of the islet apparatus. Correction with reference drugs partially reduced the progression of loose connective tissue disruption of the stroma and pancreatic vessels and partially improved hepatic vascular circulation. However, the manifestations of dystrophic changes in these organs did not decrease. The use of phytocomposition significantly affected the structural recovery of hepatocytes and dramatically reduced the dystrophic changes of pancreatocytes, but complete structural recovery of the islet apparatus did not occur.

Thus, the results of pharmacological studies of phytocomposition, that containing dry extracts *Morus alba* L. leaves, *Phaseolus vulgaris* L. shells, *Vaccinium myrtillus* L. shoots confirm the feasibility of its introduction as an effective antidiabetic agent for pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin-resistant conditions.

*Key words:* diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin resistance, oxidative stress, antioxidant activity, hypoglycemic activity, hypolipidemic activity, phytocomposition, white mulberry extract, common bean extract, bilberry extract.



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ (Огляд літератури)	32
1.1 Патогенетичні основи розвитку метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу	32
1.2 Сучасні аспекти фармакоterapiї цукрового діабету 2 типу	43
1.3 Фармакокорекція метаболічних порушень препаратами рослинного походження	52
Висновки до розділу 1	65
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	66
2.1 Дослідження гострої токсичності	69
2.2 Тести для визначення порушень вуглеводного обміну	70
2.3 Моделювання твінової гіперліпідемії у щурів	71
2.4 Моделювання дексаметазонової інсулінорезис- тентності у щурів	72
2.5 Моделювання метаболічного синдрому у щурів	72
2.6 Моделювання цукрового діабету 2 типу у щурів	73
2.7 Дослідження біохімічних показників сироватки крові за умов високофруктозної дієти та цукрового діабету 2 типу	74
2.8 Визначення показників систем антиоксидантного захисту – пероксидного окиснення ліпідів	77
2.9 Гістологічні методи дослідження	79
2.10 Статистичні методи дослідження	79

	18
РОЗДІЛ 3 СКРИНІНГОВІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ ШОВКОВИЦІ БІЛОЇ, СТУЛОК КВАСОЛІ ЗВИЧАЙНОЇ, ПАГОНІВ ЧОРНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ТА ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ЇХ ОСНОВІ	80
3.1 Визначення умовно-ефективної дози сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної за гіпоглікемічною активністю у нормоглікемічних щурів за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози	80
3.2 Визначення умовно-ефективної дози фітокомпозиції на основі сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної за гіпоглікемічною активністю у нормоглікемічних щурів за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози	87
3.3 Дослідження гіполіпідемічної активності сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної та фітокомпозиції у нормоглікемічних щурів на моделі твінової гіполіпідемії	93
3.4 Дослідження гіпоглікемічної активності фітокомпозиції на основі сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної за умов інсулінорезистентності, індукованої введенням дексаметазону	97
3.5 Вивчення гострої токсичності сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної та фітокомпозиції	107
Висновки до розділу 3	107

РОЗДІЛ 4	ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ВИКЛИКАНОГО ВИСОКОФРУКТОВОЮ ДІЄТОЮ	111
4.1	Дослідження гіпоглікемічної активності фітокомпозиції за умов метаболічного синдрому	111
4.2	Вивчення впливу фітокомпозиції на ліпідний спектр крові за умов метаболічного синдрому	119
4.3	Дослідження впливу фітокомпозиції на стан печінки за умов метаболічного синдрому	121
4.4	Вивчення впливу фітокомпозиції на показники антиоксидантного захисту за умов метаболічного синдрому	124
4.5	Вивчення впливу фітокомпозиції на показники пероксидного окиснення ліпідів за умов метаболічного синдрому	126
4.6	Патоморфологічні дослідження тканин печінки за умов метаболічного синдрому	128
4.7	Патоморфологічні дослідження тканин підшлункової залози за умов метаболічного синдрому	133
	Висновки до розділу 4	137
РОЗДІЛ 5	ВИВЧЕННЯ АНТИДІАБЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2, ІНДУКОВАНОГО ВВЕДЕННЯМ СТРЕПТОЗОТОЦИНУ ТА НІКОТИНАМІДУ	139
5.1	Дослідження гіпоглікемічної активності фітокомпозиції за умов цукрового діабету 2 типу	139

	20
5.2 Вивчення впливу фітокомпозиції на ліпідний спектр крові за умов цукрового діабету 2 типу	148
5.3 Дослідження впливу фітокомпозиції на стан печінки за умов цукрового діабету 2 типу	151
5.4 Вивчення впливу фітокомпозиції на показники антиоксидантного захисту за умов цукрового діабету 2 типу	154
5.5 Вивчення впливу фітокомпозиції на показники пероксидного окиснення ліпідів за умов цукрового діабету 2 типу	154
5.6 Патоморфологічні дослідження тканин печінки за умов цукрового діабету 2 типу	158
5.7 Патоморфологічні дослідження тканин підшлункової залози за умов цукрового діабету 2 типу	159
Висновки до розділу 5	165
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	167
ВИСНОВКИ	193
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	197
ДОДАТКИ	238

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

- АЛАТ – аланінамінотрансфераза (ALT)  
АОЗ – антиоксидантний захист  
АОС – антиоксидантна система  
АсАТ – аспартатамінотрансфераза (AST)  
АФО – активні форми кисню  
ВГ – відновлений глутатіон (GSH)  
в/ш – внутрішньошлунково  
в/о – внутрішньоочеревинно  
ВФД – високофруктозна дієта  
ГПЛ – гідропероксиди ліпідів (LHP)  
ДК – дієтові кон'югати (DC)  
ЕК – сухий екстракт стручок квасолі звичайної  
ЕЧ – сухий екстракт пагонів чорниці звичайної  
ЕШ – сухий екстракт листя шовковиці білої  
ЗБ – загальний білок  
ЗХС – загальний холестерол  
ІК – інтактний контроль  
ІР – інсулінорезистентність  
КАТ – каталаза (CAT)  
КП – контрольна патологія  
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності (HDL)  
ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності (VLDL)  
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності (LDL)  
ЛФ – лужна фосфатаза (ALP)  
МС – метаболічний синдром  
МСМ – молекули середньої маси (МММ)  
ОС – оксидативний стрес  
ОТТГ – оральний тест толерантності до глюкози

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

ППГК – площа під глікемічною кривою

ПП – препарат порівняння

П – патологія

СОД – супероксиддисмутаза (SOD)

СТЗ-НА – стрептозотоцин та нікотинамід

ТБК-АП – ТБК-активні продукти (TBARS)

ТГ – триацилгліцероли

ФК – фітокомпозиція

ЦД – цукровий діабет

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Впродовж останніх років поширеність цукрового діабету (ЦД) різко зростає та продовжує прогресувати, що визначає його як одну з найбільш важливих проблем охорони здоров'я [344]. Близько 537 млн дорослих (віком 20-79 р.) живуть з ЦД, а за прогнозами експертів з Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation (IDF)) їх чисельність зростає до 643 млн у 2030 р. та до 784 млн у 2045 р. [247]. У всьому світі приблизно 1 з 11 дорослих мають ЦД, а близько 90 % серед них – ЦД 2 типу [365].

Люди, які живуть з ЦД 2 типу, більш вразливі до різних форм як коротко-, так і довгострокових ускладнень, які часто призводять до їх передчасної смерті. ЦД 2 типу є результатом взаємодії між генетичними, екологічними та поведінковими факторами ризику [303]. Ожиріння вважається найважливішим фактором розвитку метаболічних порушень, адже доведено, що жирова тканина впливає на метаболізм, збільшуючи секрецію таких речовин, як лептин, цитокіни, адипонектин та інші прозапальні агенти [149, 176]. Додатковими факторами, що підвищують ризик ЦД 2 типу, є також старіння населення, обтяжений сімейний анамнез, фізична бездіяльність, недосипання, зростаюча популярність висококалорійних продуктів, солодких напоїв тощо [322, 331].

Згідно із сучасними уявленнями, основою патогенезу ЦД 2 типу є порушення секреції інсуліну, підвищена резистентність до нього та порушення функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози [151, 332]. Недостатня кількість інсуліну або стійкість до нього призводить до зниження засвоєння глюкози тканинами, стимулює глікогеноліз та глюконеогенез, що призводить до розпаду жирів (спричиняє діабетичний кетоацидоз) та зменшує синтез білка та гамма-глобулінів, спричиняючи кахексію, поліфагію та порушення загоєння ран [161].

Багато досліджень показали зв'язок між оксидативним стресом та ЦД разом із його серцево-судинними, печінковими, нефрологічними та офтальмологічними ускладненнями [148, 239], що визначає фармакокорекцію оксидативних порушень важливим напрямком у сучасній діабетології. Впродовж останніх років для лікування ЦД було розроблено багато нових пероральних синтетичних препаратів, однак їх використання обмежене через високу вартість, побічні ефекти, низьку ефективність щодо запобігання розвитку діабетичних ускладнень та обмежену доступність у багатьох країнах [308, 313].

Особливу зацікавленість для профілактики та лікування ЦД 2 типу викликають препарати з лікарської рослинної сировини, що містять велику кількість фенольних сполук, які є природними антиоксидантами та, на відміну від синтетичних гіпоглікемічних засобів, здатні виявляти цитопротекторну дію на  $\beta$ -клітини панкреатичних острівців [357]. Також перевагами фітопрепаратів є їх м'який, багатофакторний вплив на організм при мінімальних побічних ефектах, що є дуже важливим при тривалому лікуванні хронічних захворювань [222, 325].

На основі аналізу результатів зарубіжних та вітчизняних досліджень з питань фітотерапії ЦД 2 типу було обрано три перспективних джерела для нової фітокомпозиції (ФК): листя шовковиці білої [145, 224, 327], стулки квасолі звичайної [208, 348, 363] та пагони чорниці звичайної [180, 211, 215], які здавна використовувались у народній медицині для корекції метаболічних порушень. Були отримані та стандартизовані сухі екстракти цих рослин, з яких була створена нова ФК.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України в рамках тем «Маркетингові, фармакоекономічні та технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (№ держреєстрації 0115U001530, 2015-2020 рр.),



«Дослідження із створення лікарських засобів направленої дії, їхньої стандартизації, маркетингового і фармакоеконімічного аналізу, фармакологічної і клінічної активності» (№ держреєстрації 0120U002194, 2020-2023 рр.), в яких автор є співвиконавцем.

**Мета і завдання дослідження.** *Мета* – експериментальне обґрунтування доцільності створення нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої (*Morus alba* L.), стулок квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.) та пагонів чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus* L.), для профілактики та комплексного лікування метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Дослідити гостру токсичність сухих екстрактів та ФК у щурів.
2. Встановити умовно-ефективну дозу сухих екстрактів та ФК за гіпоглікемічною активністю у щурів.
3. Провести дослідження впливу сухих екстрактів та ФК на ліпідний спектр крові на моделі твінової гіперліпідемії у щурів.
4. Дослідити ефективність ФК на експериментальній моделі дексаметазонової інсулінорезистентності у щурів.
5. З'ясувати вплив ФК на перебіг експериментального метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою.
6. Дослідити ефективність ФК при експериментальному цукровому діабеті 2 типу, спричиненого введенням нікотинамідю та стрептозотоцину.

*Об'єкт дослідження* – фармакологічна корекція метаболічних змін при експериментальній інсулінорезистентності, метаболічному синдромі та цукровому діабеті 2 типу.

*Предмет дослідження* – фармакологічна активність і механізми гіпоглікемічної, гіполіпідемічної та антиоксидантної дії ФК, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної.

**Методи дослідження.** Фармакологічні (моделювання твінової гіперліпідемії, дексаметазонової інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, стрептозотоцинового діабету), токсикологічні (дослідження гострої токсичності), біохімічні (визначення активності супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ); концентрації глюкози натще та за умов ОТТГ; дослідження ліпідного спектру крові: концентрації загальних ліпідів (ЗЛ), загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та триацилгліцеролів (ТГ); вмісту ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), дієнових кон'югатів (ДК), відновленого глутатіону (ВГ), молекул середньої маси (МСМ), загального білка (ЗБ); морфологічні (дослідження фрагментів печінки та підшлункової залози); статистичні методи дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше експериментально обґрунтована доцільність застосування нової ФК на основі сухих екстрактів листя шовковиці білої (*Morus alba* L.), стулок квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.), пагонів чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus* L.) для профілактики та комплексного лікування метаболічних порушень при ЦД 2 типу, інсулінорезистентності та метаболічному синдромі.

Розширені наукові дані щодо нешкідливості сухих екстрактів та отримано нові дані щодо ФК, за якими вони належать до V класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова – практично нетоксичні речовини ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг при внутрішньошлунковому введенні).

Доповнені уявлення щодо корегуючого впливу сухих екстрактів та нової ФК на ліпідний спектр крові на скринінговій моделі твінової гіперліпідемії у щурів: профілактичне введення ФК достовірно ( $p < 0,05$ ) знижувало концентрацію загальних ліпідів на 15,7 %, загальний холестерол на 33,5 % та триацилгліцеролів на 36,5 % відносно КП.

Отримано нові дані щодо впливу ФК на розвиток ІР, індукованої введенням дексаметазону. Встановлено, що ФК запобігає зростанню глікемії

натще, яка наприкінці експерименту була достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчою на 19,0 % у порівнянні з групою КП. За умов ОТТГ ФК стримує зростання глікемії на 21,4; 24,8; 26,7; 18,9; 7,8 % через 30, 60, 90, 120 та 180 хв відповідно і за умов короткого інсулінового тесту ФК збільшує чутливість до інсуліну на 16,2 %, що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищує ефективність «Арфазетину».

Вперше експериментально доведено антидіабетичну активність нової ФК на експериментальних моделях МС, спричиненого високофруктозною дієтою, та ЦД 2 типу, індукованого введенням СТЗ та НА.

Встановлено за умов МС, що ФК нормалізує базальну глікемію та достовірно ( $p < 0,05$ ) стримує постпрандіальну глікемію на 20,7; 25,4; 17,6; 15,5; та 16,8 % відповідно через 30, 60, 90, 120 та 180 хв від початку ОТТГ та сприяє відновленню чутливості до інсуліну на 18,9 % ( $p < 0,05$ ) відносно групи КП. Встановлено зниження під дією ФК концентрації загальних ліпідів на 20,1 %, загального холестеролу – на 28,6 %, триацилгліцеролів – на 35,1 % відносно групи КП ( $p < 0,05$ ).

Доведено корегуючий вплив ФК на баланс системи АОЗ-ПОЛ за відновленням активності антиоксидантних ферментів у сироватці крові: СОД на 36,4 %, КАТ на 59,6 %, концентрації ВГ на 17,7 % ( $p < 0,05$ ), у гомогенаті печінки СОД і КАТ на 21,2 та 59,6 %, а ВГ на 54,2 % відповідно відносно групи КП та за зниженням інтенсивності процесів ПОЛ: у сироватці крові та гомогенаті печінки – зниження концентрації ТБК-АП – на 33,0 та 33,1 %, ДК – на 35,9 та 38,6 %, ГПЛ – на 19,4 та 19,7 % відповідно відносно КП.

Вперше на моделі ЦД 2 типу встановлена здатність ФК запобігати зростанню глікемії після «глюкозного навантаження» на 39-43 % відносно КП, нормалізуючи її до показників ІК, та підтверджена інсуліносенсibiliзуюча активність за умов короткого інсулінового тесту: зростання коефіцієнту чутливості до інсуліну вдвічі, що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищує активність препаратів порівняння «Арфазетин» та метформіну. Виявлено корегуючий вплив ФК на ліпідний спектр крові та функціональний стан печінки.

Встановлено відновлення балансу антиоксидантного захисту та процесів ПОЛ під впливом ФК: у сироватці крові активність СОД і КАТ зростала на 30,3 та 20,6 %, концентрація ВГ – на 19,1 % відносно КП; у гомогенаті печінки – СОД зростала на 15,6 %, концентрація ВГ – на 51,3 % відносно групи КП; виявлено значне зниження під впливом ФК рівня ТБК-АП на 39,5 % та 37,9 %, ДК – на 39,5 та 44,0 %, ГПЛ – на 15,4 та 21,4 % відповідно у сироватці крові та у гомогенаті печінки.

Гістологічно підтверджено, що за умов метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу застосування ФК суттєво вплинуло на структурне відновлення гепатоцитів та різко зменшило дистрофічні зміни панкреатоцитів.

Наукова новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель за № 130960 UA, 2019 р. «Спосіб одержання сухого екстракту стулок квасолі звичайної з гіпоглікемічною дією».

**Практичне значення отриманих результатів.** Робота є експериментальним дослідженням, у якому доведена ефективність нової ФК на експериментальних моделях гіперліпідемії, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу, що визначає доцільність створення на її основі нового лікарського препарату з метою оптимізації фармакотерапії МС та ЦД 2 типу.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків) (протокол № 10 від 22.11.2019 р.), кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 6 від 03.12.2019 р.), кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ) (протокол № 12 від 10.02.2020 р.), центральної науково-дослідної лабораторії (протокол № 12 від 23.12.2019 р.), кафедри фармакології з клінічною фармакологією (протокол № 4 від 19.12.2019 р.), кафедри клінічної фармації (протокол № 12 від 18.12.2019 р.) та кафедри медичної біохімії Тернопільського національного

медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 13 від 20.12.2019 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Разом із науковим керівником визначено мету та завдання дослідження, розроблено методичні підходи до їх реалізації. Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук, огляд наукової літератури за темою дисертації, обґрунтувала актуальність проблеми, виконала експериментальні дослідження, провела статистичний аналіз одержаних цифрових даних та їх узагальнення, оформлення у вигляді таблиць, графіків і діаграм, сформулювала висновки.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом наведено результати власних експериментальних досліджень, взято участь в аналізі та узагальненні одержаних даних, у написанні статей. Співавторами наукових праць є науковий керівник проф. І. М. Кліщ та науковці, спільно з якими проведені деякі дослідження – Л. В. Вронська, І. П. Стечишин, Т. А. Грошовий, А. Є. Демид, І. З. Кернична, Н. В. Гецько, М. О. Пилипишин.

Експериментальну частину роботи виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про атестацію № 053/13 від 04.03.13 р.) під керівництвом доц. Н. Є. Лісничук. Гістоморфологічні дослідження проведено на базі кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України за консультативної допомоги к. мед. н., доц. Т. В. Дацко.

Об'єкти для фармакологічних досліджень виготовлені та надані для досліджень доцентом кафедри фармації ННІ ПО Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України Л. В. Вронською.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні положення роботи викладено та обговорено на VI науково-практичній конференції

з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 р.), 5th International Conference and Workshop «Plant – the source of research material» (Lublin, Poland, 21-24 June 2017), 72-й науково-практичної конференції студентів-медиків і молодих учених с міжнародним участієм «Актуальні проблеми сучасної медицини» (г. Самарканд, Узбекистан, 11-12 мая 2018 г.), Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «ВІМСО 2018» (м. Чернівці, 4-6 квітня 2018 р.), XXII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.), XVII Міжнародному науковому конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (м. Тернопіль, 20-22 вересня 2018 р.), VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 27–28 вересня 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих науковців «Annual Young Medical Scientists' Conference 2018» (м. Київ, 23-25 листопада 2018 р.), XVI Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2019» (м. Вінниця, 18-19 квітня 2019 р.), XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.), V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 30-31 травня 2019 р.), 6th International Conference and Workshop «Plant – the source of research material» (Lublin-Naleczow, Poland, 10-12 September 2019), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.), VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «YOUNG

SCIENCE 2.0» (м. Київ, 20 листопада 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 3.0» (м. Київ, 26 березня 2021 р.), XXV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 28 наукових праць, зокрема 8 статей (із них 7 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у зарубіжному фаховому виданні), 1 патент України на корисну модель, 19 тез доповідей.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 253 сторінках машинописного тексту, складається із анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів результатів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів», загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 158 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 34 таблицями та 29 рисунками. Список використаних джерел містить 366 найменувань, з них 138 кирилицею та 228 латиницею.

# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ (Огляд літератури)

### 1.1 Патогенетичні основи розвитку метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш швидко зростаючих патологій ХХІ століття, адже за останні 20 років (починаючи з першого офіційного випуску Атласу Діабету) кількість дорослих, які живуть з діабетом, збільшилася втричі (рис. 1.1) [248].

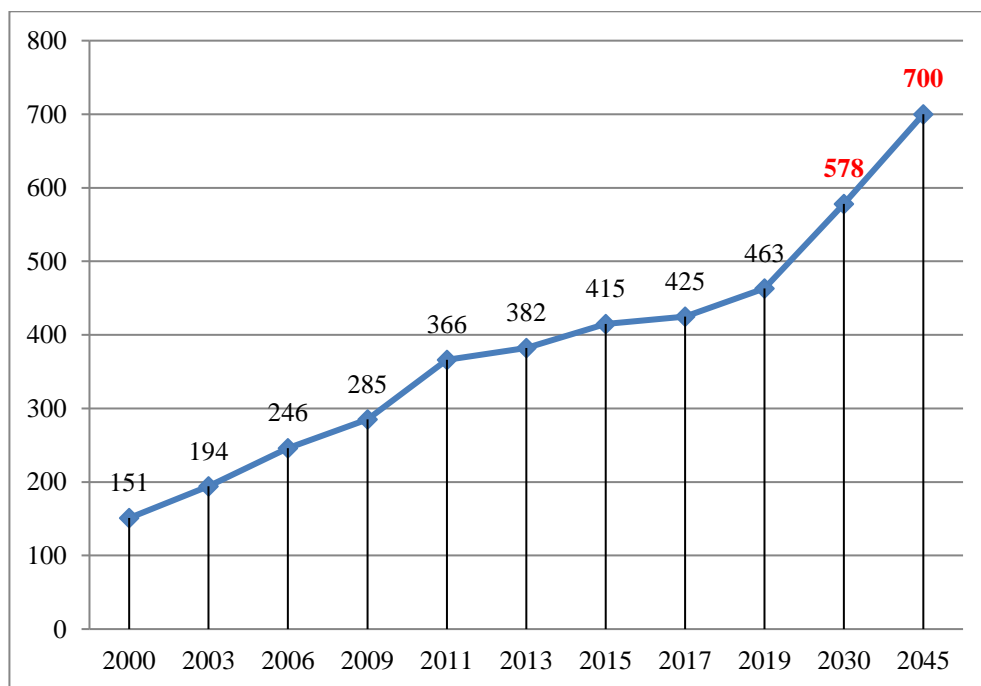


Рис 1.1 Поширеність ЦД у 2000-2019 рр. та прогнозування у 2030, 2045 рр. [248]

ЦД – це складне, хронічне захворювання, яке потребує постійної медичної допомоги з багатофакторними стратегіями зменшення ризику розвитку ускладнень і прогресування захворювання, окрім традиційного глікемічного контролю [151].



ЦД має гетерогенну етіологію та характеризується хронічною гіперглікемією та порушеннями вуглеводного, жирового та білкового обміну внаслідок дефектів секреції та/або дії інсуліну [177, 246].

Згідно останнього звіту Міжнародної Федерації Діабету, на ЦД страждають 463 млн дорослих людей (9,3 % населення світу цієї вікової групи), а за прогнозами їх кількість зросте ще на чверть до 2030 року (10,2 %) та досягне 700 млн (10,9 %) вже у 2045 році (рис. 1.1) [248].

Окрім цього, в світі живуть близько 374 млн (7,5 %) дорослих осіб з порушенням толерантності до глюкози, половина з яких матиме ЦД у найближчі 10 років. Також, у 70 % випадків у країнах з низьким достатком ЦД залишається недіагностованим, що стосується і України [16, 248].

Зростаюча поширеність діабету в усьому світі зумовлена складною взаємодією соціально-економічних, демографічних, екологічних та генетичних факторів. Зростаюча урбанізація та зміна звичок у житті (наприклад, висококалорійне харчування, малорухливий спосіб життя, зменшення тривалості повноцінного сну) з обтяженим сімейним анамнезом значною мірою сприяють збільшенню поширеності діабету на міжнародному рівні [177, 222, 248, 280, 284, 302, 313].

Згідно *Американської Асоціації Діабету* (American Diabetes Association – ADA) та Міжнародного класифікатора хвороб ВООЗ, виділяють такі типи діабету:

- ✓ ЦД типу 1 (внаслідок аутоімунної деструкції  $\beta$ -клітин, що зазвичай призводить до абсолютного дефіциту інсуліну);
- ✓ ЦД типу 2 (через прогресуючу втрату адекватної  $\beta$ -клітинної секреції інсуліну часто на фоні інсулінорезистентності (ІР));
- ✓ Гестаційний ЦД (діагностований у другому чи третьому триместрі вагітності, який не мав проявів до вагітності);
- ✓ Специфічні типи діабету, зумовлені іншими причинами, наприклад, моногенними синдромами діабету (такими як діабет у новонароджених та діабет у зрілому віці молодих людей), захворюваннями екзокринної

підшлункової залози (такими як муковісцидоз та панкреатит) та медикаментозний діабет, індукований лікарськими засобами чи хімікатами (наприклад, при застосуванні глюкокортикоїдів при лікуванні ВІЛ/СНІДу або після трансплантації органів) [151, 258, 260].

Серед усіх випадків діабету, частка ЦД 2 типу становить понад 80 %, а у країнах Заходу – 90-95 % та продовжує зростати із швидкістю епідемії [222, 284, 302, 313].

Отже, в основі патогенезу ЦД 2 типу лежать резистентність до інсуліну та зниження його секреції. У великих популяційних дослідженнях було доведено, що ІР є багатофакторною, та в основному генетичнозумовленою, а сучасний спосіб життя може провокувати її розвиток [147, 191, 192, 322].

Для встановлення діагнозу ЦД, рівень глікемії натще та при ОТТГ повинен досягти діагностичних рівнів (табл. 1.1) [96, 234, 322].

ІР може прогресувати багато років, перш ніж встановлять діагноз ЦД [252, 322, 323, 342]. На ранній стадії нормальна толерантність до глюкози компенсується гіперінсулінемією. При цьому, пацієнти уже мають високий ризик мікро- (наприклад, нефропатії, ретинопатії та нейропатії) та макросудинних (наприклад, захворювання периферичних судин, цереброваскулярні захворювання та серцево-судинні захворювання ускладнень. Але при хорошому глікемічному контролі відмічають затримку прогресування даних ускладнень [113, 177, 240, 310, 322].

За даними Фремінгемського дослідження, ЦД 2 типу пов'язаний з 2-4-разовим підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань та є однією з десяти провідних причин смерті у всьому світі [132, 268, 347].

Згідно із дослідженнями Global Burden of Disease, у 2017 році внаслідок гіперглікемії та ожиріння передчасно померли понад 11 млн людей, що сумарно перевищує смертність від гіпертензії [282].

В Україні поширеність хвороб ендокринної системи посідає 6-те місце, а ЦД складає 46,9% серед них. В останнє десятиліття в країні спостерігається тенденція до зростання захворюваності на ЦД [133].

## Діагностичні критерії цукрового діабету [96]

Тест	Результат	Діагноз
Рівень глюкози в плазмі венозної крові натщесерце	> 4,0 – < 6,1 ммоль/л	Норма
	≥6,1 ммоль/л – < 7 ммоль/л	Порушення глікемії натщесерце (предіабет)
	≥7 ммоль/л.	ЦД, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Випадковий рівень глюкози капілярної крові	≥ 5,6 ммоль / л < 11,1 ммоль / л	Для постановки діагнозу зробити тест на визначення рівня глюкози в плазмі венозної крові натщесерце
	≥ 11,1 ммоль / л + пацієнт має класичні симптоми гіперглікемії	ЦД, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Пероральний глюкозо-толерантний тест (через 2 години після прийому 75 г глюкози) (в якості бажаного тесту)	< 7,8 ммоль/л	Норма
	≥ 7,8 ммоль/л – < 11.1 ммоль/л	Порушення толерантності до глюкози (предіабет)
	≥ 11,1 ммоль/л	ЦД, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Глікозильований гемоглобін HbA1c (в якості бажаного тесту)	≥ 6,5%	ЦД, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день

Примітка. До класичних симптомів гіперглікемії відносять спрагу, головні болі, труднощі при концентрації уваги, неясність зору, часте сечовиділення, апатію, втрату ваги.

Згідно зі статистичною інформацією МОЗ України, станом на 01 січня 2017 року в Україні офіційно зареєстровано понад 1,2 млн хворих на ЦД (без урахування не підконтрольних територій) [134].

Проте, на думку президента Міжнародної Федерації Діабету ці дані значно занижені, а насправді вони як мінімум удвічі вищі, адже, якщо у деяких містах захворюваність досягає 10 %, то загальнонаціональний показник не може становити 3% [16].

Доведено, що накопичення в організмі 4–5 кг надлишкової жирової тканини, створює небезпечні порушення обміну речовин. Глобальна поширеність ожиріння за останні кілька десятиліть неухильно зростає та стосується все більшої кількості країн світу, як розвинених, так і тих, що розвиваються [282, 354, 355].

Згідно останнього звіту ВООЗ, його поширеність у всьому світі з 1975 року збільшилась майже втричі та у 2016 році становила близько 13% (понад 650 млн) дорослих, а також близько 39% (1,9 млрд) осіб мали надлишкову масу тіла, що повторює світові тенденції поширеності ЦД [360].

Це вже не є проблемою лише дорослого населення, адже близько 41 млн дітей до 5 років та понад 340 млн дітей та підлітків у віці 5-19 років вже мають надлишкову вагу або страждають ожирінням, що віщує серйозні наслідки для здоров'я, наприклад, ранній ризик захворюваності та смертності у дорослому віці, діабет 2 типу, гіпертонія та гіперліпідемія, серцево-судинні захворювання та ін. [181, 330, 335, 360].

Щодо Європи, то останні дані, отримані Глобальною обсерваторією здоров'я (Global Health Observatory), показують, що поширеність надмірної ваги та ожиріння становить 20-30% населення, що повторює світові тенденції та частково може відображати старіння населення [77, 112, 355].

В Україні ж, за даними опитування, 17,7 % вказали, що мали ожиріння. Середній індекс маси тіла за регіонами тримався на нижній межі надмірної ваги (25–27) за класифікацією ВООЗ [62].

Проте, наявні дані ВООЗ за 2016 рік показують складнішу ситуацію: 26 % дорослих та 6 % підлітків у віці 10-19 років страждають ожирінням, а більше 53,5 % дорослих мають надлишкову вагу [335, 360].

Вважається, що в сучасних умовах основними етіологічними чинниками розвитку ожиріння є висококалорійне харчування та сидячий спосіб життя. Важливим також є популяризація фруктози як цукрозамінника та підвищене споживання напоїв з високим вмістом цукрів (джерело непотрібних калорій) [185, 189, 210, 286, 324].

Метаболічний синдром (МС), який є основним ускладненням сучасного способу життя, поєднує в собі абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, гіпертонію та ІР [254, 270, 322].

Наприклад, підвищене споживання рафінованих вуглеводів (фруктози) підвищує ризик розвитку інсулінорезистентності, стеатозу печінки, приводить до підвищення рівня тригліцеридів в крові і зростання маси тіла, що є характерним для МС [185, 210, 304].

За даними ВООЗ, в розвинених країнах МС вдвічі перевищує поширеність ЦД та у найближчі 25 років очікується збільшення темпів його зростання на 50%. У Європі ж поширеність МС за останні десятиліття збільшилася до 30% серед дорослих [248, 360].

МС вважають інтегральним симптомокомплексом поєднаних між собою патологічних процесів, що потенціюють одне одного, утворюючи патологічно зв'язане коло. Наявність МС збільшує ризик серцево-судинних захворювань втричі, а розвиток ЦД 2 типу – в п'ять разів у порівнянні з особами без ознак даного синдрому [152, 201, 283, 286].

ЦД 2 типу належить до гетерогенних та багатofакторних захворювань, які розвиваються в надрах метаболічного синдрому [96].

Вважається, що ЦД 2 типу переважно вільнорадикальна патологія, а пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) та розвиток оксидативного стресу (ОС) поряд із гіперглікемією формують основу патогенезу цього захворювання, що обумовлює необхідність подальшого дослідження механізмів активності ПОЛ

при ЦД 2 типу, що може дати можливість профілактики розвитку метаболічних порушень [6, 11, 86].

Натепер оксидативний стрес розглядається в якості невід'ємної складової патогенезу цукрового діабету (ЦД) 2 типу та його специфічних і неспецифічних ускладнень [37, 114, 117].

Відомо, що провідну роль у патогенезі багатьох захворювань мають вільні радикали, зокрема, токсична дія активних форм кисню (АФО) [106].

У фізіологічних умовах активні форми кисню (АФО) утворюються як побічні продукти аеробного обміну та відіграють важливу роль в організмі. Це різноманітні реакційноздатні сполуки, які здатні приймати або віддавати електрони широкому спектру біомолекул. Основними серед них є: супероксидний радикал ( $O_2^{\cdot-}$ ), гідроксильний радикал ( $OH^{\cdot}$ ) та пероксид водню ( $H_2O_2$ ) [9, 73, 106, 116, 322].

З одного боку, кисень абсолютно необхідний для дихання і процесів окиснення вуглеводів, білків і жирів, що супроводжується вивільненням великої кількості енергії, потрібної для нормального функціонування організму; з іншого — АФО викликають деструкцію клітинних структур, загибель мембран і органел [97, 166, 238].

АФО – продукти клітинного метаболізму. До них належать вільні радикали, продукти неповного відновлення атомарного кисню, а також пероксид водню, синглетний кисень тощо. Це молекули з високою реакційною здатністю, які можуть порушувати гомеостаз внутрішньоклітинного середовища, реагуючи з макромолекулами, такими як ДНК, білки, ліпіди. За низьких концентрацій АФО впливають на фізіологічні клітинні процеси: регуляцію тонуусу судин, клітинну проліферацію, синтез простагландинів, передачу сигналів від міжклітинних сигнальних молекул на регуляторні системи, які контролюють експресію генів, мікробіцидну дію фагоцитів [78].

У нормі, вони врівноважені з клітинними антиоксидантами та не завдають оксидативної шкоди. Проте, під впливом певних факторів, їх кількість зростає та переважає системи антиоксидантних можливостей

захисту, в результаті чого виникає дисбаланс та ініціюються процеси окиснення та деструкції, згубні для біомолекул. Цей стан, який може виникати гостро або хронічно, називають «оксидативний стрес» (ОС) [106, 322].

Усі джерела АФО потребують антиоксидантного обмеження. Якщо активація вільнорадикального окиснення відіграє таку важливу роль у механізмі стресу, то системи антиоксидантного захисту, які є на всіх рівнях структури організму, виступають як найважливіша внутрішня сила протидії стресовим ушкодженням і порушенням. Разом з тим антиоксидантні механізми безпосередньо задіяні у стрес-реакції, є її невід'ємною частиною, завдяки чому стрес власне і є адаптивною реакцією. Введення антиоксидантів ззовні, з харчовими продуктами та фармпрепаратами, поповнює їх ендogenous резерви, збільшує захисну активність системи, забезпечує утримання стресу у фізіологічних рамках. Антиоксиданти містяться в організмі всюди, де є певна небезпека виникнення оксидативного вибуху [97, 261].

У сучасній науці зсув редокс-рівноваги в організмі в бік вільнорадикального окиснення і утворення пероксидів ліпідів, дістало назву «оксидативний стрес» [97].

Регулювання клітинного окисно-відновного стану залежить від швидкості противаги АФО до ферментативних та / або неферментативних антиоксидантів [285, 322].

Як відомо, система антиоксидантного захисту складається з ферментної (СОД, КАТ, глутатіонпероксидаза) та неферментної ланок (глутатіон, тиреодоксин, вітаміни, кофактори ферментів). Наприклад, СОД каталізує перетворення  $O_2^{\cdot -}$  – на  $H_2O_2$ , КАТ –  $H_2O_2$  в  $H_2O$  та  $O_2$ . Вони відіграють важливу роль у запобіганні пероксидного окиснення ліпідів та регуляції клітинного окисно-відновного стану [295, 322].

Оксидативне пошкодження макромолекул, включаючи вуглеводи, білки, ліпіди та ДНК, як правило, розглядають як посилення клітинного пошкодження, спричинене АФО, яке викликає незворотні модифікації макромолекул [322].

У результаті вільнорадикального окиснення ліпідів утворюється велика кількість продуктів, до яких належать [86]:

- ✓ гідропероксиди ліпідів (первинні продукти ПОЛ) — нестійкі речовини, що легко піддаються подальшим перетворенням з утворенням більш стійких продуктів (альдегідів, кетонів, низькомолекулярних кислот), токсичні для клітини, призводять до порушення функцій мембран і запуску подальших патохімічних каскадів;

- ✓ дієнові кон'югати (утворюються шляхом відщеплення атома водню від молекули поліненасиченої жирної кислоти, найчастіше — арахідонової);

- ✓ пероксидні радикали —  $\text{H}^\cdot$ ,  $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{HO}^{2\cdot}$ ;

- ✓ малоновий діальдегід (утворюється в процесі окисної деструкції ліпідів, належить до вторинних продуктів ПОЛ);

- ✓ шифові основи (кінцеві продукти) — кон'юговані сполуки, що утворюються з поліненасичених жирних кислот, діальдегідів та інших вторинних продуктів ПОЛ.

При ЦД 2 типу спостерігається підвищене оксидативне пошкодження в кровообігу, спричинене виробництвом АФО, а також зниження механізмів антиоксидантного захисту [298, 322].

Як зазначалось вище, нормоглікемія при надмірному надходженні глюкози забезпечується компенсаторною гіперінсулінемією, при якій глюкоза метаболізується в жирні кислоти з наступним синтезом жирів і відкладенням їх у жировій тканині [64, 339].

Багато досліджень демонструють зв'язок ОС та патогенезу ІР через інгібування інсулінових сигналів та порушення регуляції адипоцитокінів. При абдомінальному ожирінні, жирова тканина може бути основним джерелом вироблення АФО. Гіперглікемія, підвищений рівень вільних жирних кислот та інсуліну призводить до підвищеного виробництва АФО, посилення ОС та активізації шляхів передачі факторів стресу [322, 341].

Гіперглікемія може викликати ОС за допомогою декількох механізмів, таких як автоокиснення глюкози, поліольний патологічний шлях та збільшене



утворення кінцевих продуктів посиленого глікозилювання [37, 106, 322]. Саме ці механізми запускають ланцюгові реакції, що прискорюють настання ЦД 2 типу та вважаються одними з найважливіших у патогенезі ЦД 2 типу та його ускладнень [86, 322].

АФО-індукована пероксидація ліпідів мембран порушує структуру та текучість біологічних мембран, що змінює їх нормальну функцію. Всі ці патологічні модифікації є складовою розвитку судинної дисфункції [37, 137].

АФО посилює окиснення ЛПНЩ, а такі окиснені ЛПНЩ, не розпізнані специфічними ЛПНЩ-рецепторами, потрапляють до рецепторів на макрофагах, що з часом призводить до формування пінистих клітин та атеросклеротичних бляшок [22, 37, 362].

Однак ОС за умов ЦД 2 типу не тільки призводить до розвитку пізніх ускладнень, але і є патогенетичною складовою прогресування інсулінорезистентності та порушення інсулінової секреції [37, 135].

ПОЛ, становлячи основу для розвитку оксидативного стресу, розпочинається з ініціації ланцюга реакцій, результатом яких є утворення супероксидного  $O_2^-$  і гідроксильного  $OH^-$  радикалів. Розпад пероксидів ліпідів призводить до утворення АФО та ініціації нових ланцюгів пероксидного окиснення. Не всі радикали продовжують реакцію окиснення, частина взаємодіє між собою, утворюючи неактивні продукти, що призводить до обриву ланцюгової реакції. Окрім спонтанного обриву, ланцюгову реакцію можуть перервати антиоксиданти [86, 101].

За умов активації процесів ПОЛ, велике значення має функціональна активність внутрішньоклітинних захисних систем, до яких у першу чергу належить система антиоксидантного захисту, представлена комплексом неферментних антиоксидантів і спеціалізованих ферментів антиоксидантів. Ця система запобігає руйнівній дії продуктів ПОЛ на мембрани та інші структурні елементи клітин. Абсолютне або відносне зниження активності системи антиоксидантного захисту зумовлює посилення процесів ПОЛ [78].

Оскільки радикальне окиснення субстратів здійснюється через ланцюг реакцій, який включає три стадії (ініціювання, подовження та обрив ланцюга), тому антиоксиданти виявляють свої ефекти декількома механізмами: через гальмування прооксидантних ферментів; утворення металічних хелатів або нейтралізацію радикалів. Антиоксиданти, які діють на першу та другу ланку, називають профілактичними, вони запобігають утворенню АФО непрямою дією на стадії ініціювання. Третя група антиоксидантів безпосередньо «нейтралізує» радикали, і тому їх називають ланцюг-руйнуючими, мішенню для них є стадія подовження ланцюга. Крім того, деякі антиоксиданти поєднують дані ефекти, піднімаючи рівень ендogenousного захисту *in vivo*, наприклад, регулюючи позитивну експресію генетичного коду супероксиддисмутази (СОД), каталази, або глутатіон-пероксидази [106, 150].

Одним із проявів ОС є запалення, яке провокує вироблення медіаторів запалення, включаючи інтерлейкіни та молекули адгезії, щоб викликати ОС. Надмірна кількість В та глюкози викликають запальний ефект через ОС та знижену активність антиоксидантів. Окрім того, останні клінічні дослідження показують, що субклінічне запалення може впливати на розвиток та прогресування діабетичних ускладнень [163, 322].

Виходячи з наведених даних, гіперглікемія і викликана нею генерація АФО вносять значний вклад у розвиток не лише ЦД, але й тяжких ускладнень, що часто є причиною інвалідизації, погіршення якості та скорочення тривалості життя хворих [106].

Оскільки ОС за умов ЦД 2 типу має множинні та гетерогенні за обсягом і локалізацією джерела, попри великий обсяг накопиченого фактичного матеріалу, дотепер є суперечливим та недостатньо визначеним конкретний зв'язок окремих параметрів, що характеризують виразність цього патологічного процесу та стан системи антиоксидантного захисту організму, з компонентами, які є складовою власне ЦД 2 типу (параметри інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпідемії, запалення). Участь оксидативного стресу в якості патогенетичного компоненту розвитку

та прогресування ЦД 2 типу, а також його судинних ускладнень, не викликає сумнівів [37, 165, 345].

## 1.2 Сучасні аспекти фармакотерапії цукрового діабету 2 типу

Основною ціллю лікування хворих з ЦД 2 типу є достатній глікемічний контроль для мінімізації супутніх довгострокових ускладнень, уникаючи тяжких гіпоглікемій. За рекомендаціями Американської Асоціації Діабету (ADA), оптимальним є забезпечення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) до 6,5 – 7,0 %. Традиційна тактика лікування передбачає поступовий перехід від дієтотерапії і зміни способу життя до медикаментозної терапії, яка, в свій час, обов'язково включає застосування цукрознижувальних засобів, серед яких пероральні препарати та інсулін у вигляді монотерапії або у поєднанні різних класів [95, 96, 118, 184, 257].

За рекомендаціями ADA, сучасні підходи до лікування діабету полягають в дотриманні принципів здорового харчування, підвищенні фізичної активності з поступовим переходом до медикаментозної терапії з регулярним моніторингом глікемії [151, 177, 184].

Результати великих рандомізованих досліджень за участю пацієнтів із ЦД 1 типу або щойно виявленим ЦД 2 типу показують, що контроль над глікемією затримує початок і сповільнює прогресування мікросудинних ускладнень. Проте, інтенсивний контроль глікемії часто вимагає збільшення частоти та дози ліків, що призводить до збільшення побічних явищ та додаткових витрат [257, 358].

Сучасна фармакотерапія ЦД 2 типу направлена на механізми, що призводять до розвитку гіперглікемії, а саме: знижену секрецію інсуліну з  $\beta$ -клітин підшлункової залози, підвищену секрецію глюкагону з клітин підшлункової залози, посилене вироблення глюкози в печінці, дисфункцію нейромедіаторів та інсулінорезистентність у мозку, посилений ліполіз, посилену реабсорбцію ниркової глюкози, зменшений ефект інкретину

в тонкому кишечнику, порушене або зменшене поглинання глюкози в периферичних тканинах (скелетний м'яз, печінка та жирова тканина). Останні дослідження доводять наявність ще трьох механізмів: системне запалення, патологічні зміни мікрофлори кишечника та порушення секреції амліну [184, 191, 257, 338].

Основні класи пероральних антигіперглікемічних препаратів включають бігуаніди, похідні сульфонілсечовини, меглітиніди, тiazолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, інгібітори натрієвого котранспортера глюкози та інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази. Кожна група препаратів може мати сприятливий ефект на один або кілька патофізіологічних механізмів [184].

Більшість з них здатні знижувати рівень HbA1c усього на 1 %, окремі препарати при суворій дієті – до 1,5 – 2,0 %, чого часто недостатньо для пацієнтів, які давно хворіють і рівень HbA1c значно перевищує норму [328].

На сьогоднішній день, першою лінією лікування для всіх вікових груп є *метформін*, який належить до групи *бігуанідів* [96, 151, 257].

Відкриття бігуаніду та його похідних для лікування діабету розпочалося в середині ХХ століття, коли було виявлено, що козлятник лікарський (*Galega officinalis* L.) містить гуанідин, галегін та бігуанід, які здатні знижувати рівень глікемії [162, 184]. Стимулюючи АМФ-активовану протеїнкіназу, метформін індукуює печінкову утилізацію глюкози та інгібує глюконеогенез за рахунок комплексного впливу на мітохондріальні ферменти [169, 184, 257, 267]. Крім того, він покращує чутливість до інсуліну за рахунок активізації експресії рецепторів інсуліну та посилення активності тирозинкінази. Останні дані також свідчать про те, що метформін знижує рівень ліпідів у плазмі через шлях активованого проліфератором пероксисоми (PPAR)- $\alpha$  шляху, що запобігає захворюванням серцево-судинної системи. Зменшення споживання їжі можливе завдяки дії глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), опосередкованого інкретиноподібними діями [169, 184, 318].

Метформін є найбільш вивченим з точки зору ефективності та безпеки при монотерапії [96, 287]. Він не сприяє збільшенню маси тіла, навіть може

призвести до невеликої її втрати, що є перевагою при надлишковій масі тіла хворих. Гіпоглікемія рідко виникає при монотерапії, лише при комбінованому лікуванні з інсуліном або похідними сульфонілсечовини [96, 184, 257, 267]. Проте, при його застосуванні можуть виникнути шлунково-кишкові побічні ефекти (наприклад, діарея, нудота, диспепсія), особливо якщо терапію розпочато у більш високих дозах [96, 257].

Лактоацидоз, який може виникати при вживанні метформіну, хоча є рідкісним, проте потенційно фатальний, частіше у пацієнтів з порушенням функції нирок [96, 318]. Він розпочинається поступово та з неспецифічними симптомами (біль у животі, анорексія, гіпотермія, млявість, нудота, дихальна недостатність, блювота). При тривалому лікуванні, може виникати дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> та фолієвої кислоти, особливо у літніх людей [96, 169, 184, 267].

Іншою потенційною проблемою є зниження ефективності препарату в міру прогресування діабету. Метформін є високоефективним, коли достатньо вироблення інсуліну, однак, коли діабет досягає стану недостатності β-клітин і внаслідок цього утворюється фенотип типу 1, метформін втрачає свою ефективність [184, 340].

Також, за результатами Проспективного дослідження діабету у Великобританії (The UK Prospective Diabetes Study, UKPDS), було доведено, що пацієнти, які отримували метформін, після початкового зниження HbA1C, вторинного інгібуючого ефекту бігуаніду на вироблення глюкози в печінці, зазнали прогресуючого погіршення контролю глікемії. Хоча є деякі докази *in vitro*, що метформін може покращити функцію β-клітин і запобігти апоптозу β-клітин, дані *in vivo* з UKPDS не підтримують жодної ролі метформіну у збереженні функції β-клітин [191].

Отже, переважна більшість пацієнтів із ЦД 2 типу вже на ранніх етапах захворювання потребує застосування препаратів, що впливають на секрецію інсуліну. До таких традиційно відносять похідні сульфонілсечовини, меглітиніди, а також нові класи препаратів — інкретиноміметики й інгібітори дипептидилпептидази-4. Проте якщо для препаратів сульфонілсечовини

накопичено більше ніж 50-річний досвід застосування, то довгострокові ефекти й безпека інкретиноміметиків та інгібіторів дипептидилпептидази-4 вимагають подальшого дослідження [59].

При наявності протипоказів до бігуанідів, або недостатньому зниженні Hb1Ac пацієнтам можуть бути призначені інші пероральні засоби. З часом необхідними стають комбінації кількох препаратів для контролю глікемії. Логічною стратегією лікування є призначення препаратів із взаємодоповнюючими механізмами дії [257].

Як препарати другої лінії, можуть бути обрані похідні *сульфонілсечовини* [96, 184]. Препарати даної групи були спочатку розроблені в 1920-х роках і стали комерційно доступними приблизно в середині ХХ століття для терапії ЦД 2 типу [169, 318]. Вони стимулюють вивільнення інсуліну шляхом закриття калієвих каналів на  $\beta$ -клітинах. Вони також обмежують глюконеогенез у печінці, зменшують розпад ліпідів до жирних кислот і зменшують кліренс інсуліну в печінці [169, 184, 257].

До них належать гліпізид, глімепірид та глібурид. У порівнянні із сульфонілсечовинами першого покоління, сульфонілсечовини другого та третього поколінь здатні проникати в клітинні мембрани швидше через їх більшу розчинність ліпідів та більшу селективну здатність зв'язування [318].

Як секретогоги інсуліну, сульфонілсечовини здатні знижувати рівень глікемії шляхом прямої стимуляції секреції глюкози незалежною від глюкози панкреатичної клітини: вони зв'язуються з однією з субодиниць каналу K-АТР на плазматичній мембрані, рецепторі 1 сульфонілсечовини (SUR1), і до білка Ерас2, посилюючи закриття каналу K-АТР, що призводить до деполяризації клітин і відповідно секреції інсуліну [318].

Поряд з гіпоглікемією в деяких спостережних дослідженнях виявлено несприятливі серцево-судинні ефекти; результати останніх високоякісних систематичних оглядів не показали збільшення глобального ризику смертності, пов'язаного із застосуванням сульфонілсечовини порівняно з іншими фармакологічними терапевтичними варіантами [318].

Похідні сульфонілсечовини поділяються на дві групи. До засобів першого покоління належать хлорпропамід, толазамід і толбутамід, які призначаються у високих дозах, мають високий ризик гіпоглікемій та повільніший початок дії, у порівнянні із засобами другого покоління. Засоби другого покоління включають глібенкламід, гліквідон, гліклазид, гліпізид, глібурид та глімепірид, які приймають у менших дозах та з меншою частотою [169, 184, 318].

Глімепірид є найновішим та найбезпечнішим представником похідних сульфонілсечовини, за деякими класифікаціями його відносять до третього покоління, адже його структура є дещо зміненою, що обумовлює його характерні особливості дії й переваги, серед яких більш швидкий і коротший стимулюючий ефект на секрецію інсуліну, набагато нижчий ризик гіпоглікемії [59, 318].

Гіпоглікемія є основним побічним ефектом препаратів даної групи. Вони протипоказані пацієнтам із захворюваннями печінки та нирок, а також вагітним жінкам через можливу тривалу гіпоглікемічну дію на немовлят [169, 184, 267]. Окрім цього, при їх використанні у поєднанні з іншими пероральними препаратами або інсуліном істотно підвищується ризик розвитку гіпоглікемії [184]. З обережністю призначають особам із гіпертонією, які вживають  $\beta$ -адреноблокатори [169, 184]. При застосуванні похідних сульфонілсечовини можливий також розвиток незначних побічних ефектів, серед яких – головний біль, запаморочення, нудота, реакції гіперчутливості та збільшення ваги (1-4 кг за півроку) [169, 257].

Окрім цього, в Проспективному дослідженні діабету у Великобританії (The UK Prospective Diabetes Study, UKPDS) показано, що препарати сульфонілсечовини не мають захисного впливу на  $\beta$ -клітини у хворих з недавно діагностованим діабетом 2 типу впродовж 15-річного періоду дослідження. Після початкового падіння HbA1C пацієнти, які отримували лікування сульфонілсечовиною, зазнали прогресивного погіршення рівня глікемічного контролю, що паралельно збільшувало рівень A1C

у загальноприйнятій групі. Більше того, препарати сульфонілсечовини не мають істотного захисного ефекту проти атеросклеротичних серцево-судинних ускладнень, а деякі дослідження навіть припускають, що сульфонілсечовини можуть прискорити атерогенний процес [191].

Вважається, що невинне підвищення рівня HbA1C, що спостерігається при застосуванні бігуанідів та похідних сульфонілсечовини, є наслідком прогресивного зниження функції  $\beta$ -клітин і через 3 роки приблизно 50% хворих на діабет потребують додаткового лікарського засобу для підтримки HbA1C на оптимальному рівні ( $<7,0\%$ ) [191].

Якщо обидва вищезгаданих класи виявляються недостатньо ефективними, обирають терапію іншими антидіабетичними препаратами, зважаючи на індивідуальні показання та протипоказання до їх застосування [96, 151].

*Меглітиніди* або *глініди* (репаглінід і натеглінід) є стимуляторами секреції інсуліну швидкої дії та були затверджені для лікування ЦД 2 типу лише у 1997 році [184, 257]. Вони структурно відрізняються від сульфонілсечовини, але механізм їх дії дуже нагадує механізм цих препаратів – зв'язуються з рецептором сульфонілсечовини в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози. Проте зв'язування меглітиніду з рецептором слабкіше, у зв'язку з чим вони й вважаються секретогогами інсуліну короткої дії, що надає гнучкість при їх застосуванні. Також необхідна більш висока гіперглікемія, перш ніж вони зможуть стимулювати секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами, що робить їх менш ефективними, ніж похідні сульфонілсечовини. Вони можуть застосовуватися замість них у пацієнтів з неправильним графіком прийому їжі або у тих, хто розвиває пізню постпрандіальну гіпоглікемію під час використання сульфонілсечовини [96, 184, 287].

Ці препарати слід приймати безпосередньо перед їжею через швидкий початок дії (від 15 до 30 хвилин). Потенційними перевагами цього класу є більше зниження постпрандіальної глюкози, зменшення ризику гіпоглікемії та мінімальний приріст маси тіла [169, 287].



Не існує тривалих досліджень меглітинідів, які б оцінювали серцево-судинні ускладнення або летальність у хворих, які отримували препарати цього класу, проте, зважаючи на схожий до похідних сульфонілсечовини механізм дії, існує вірогідність виникнення подібних ускладнень [287].

В останні роки XX століття для лікування ЦД 2 типу стали доступними препарати нового класу – *тіазолідиндіони (глітазони)* (троглітазон, розиглітазон та піоглітазон) [287].

Вони є активаторами рецепторів  $\gamma$ , що активуються проліфератором на пероксисомі (PPAR), та покращують глікемію, знижуючи стійкість до інсуліну і зберігаючи функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Вони діють переважно за рахунок покращення периферичного поглинання та використання глюкози в м'язах і жировій тканині, остаточно зменшуючи вироблення глюкози в печінці [184, 287, 312].

Серед негативних ефектів препаратів даної групи – набряки (пов'язані з серцево-судинними ускладненнями), збільшення маси тіла (близько 1-4 кг впродовж 6-12 місяців) за рахунок затримки рідини та проліферації нових адипоцитів, гепатотоксичність, анемія, остеопорози та підвищений ризик виникнення переломів [169, 184, 287, 318].

Троглітазон був відкликаний із фармацевтичного ринку у 2000 році після повідомлень про смертельну гепатотоксичність, а майбутнє інших представників в даний час обмежене через підвищений ризик інфаркту міокарда та серцевої недостатності, особливо при комбінованій терапії з інсуліном. Таким чином, тіазолідиндіони не є переважними як терапія першої лінії або навіть посилення терапії [169, 184, 257, 312, 318].

Орієнтація на інкретинову систему стала важливим терапевтичним підходом для лікування ЦД 2 типу. Ефект інкретину обумовлює 50–70% загальної секреції інсуліну після перорального прийому глюкози. Два інкретинових гормони, що зустрічаються в природі та відіграють важливу роль у підтримці глікемічного контролю це – *глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (інкретин)* та *глюкагоноподібний пептид (GLP-1)*.

Вони мають короткий період напіввиведення, оскільки швидко гідролізуються інгібіторами дипептидил пептидази (ДПП-4) (впродовж 1½ хв). У пацієнтів з ЦД 2 типу ефект інкретину знижений або відсутній [184].

До препаратів, які здатні впливати на інкретинову систему, відносять *агоністи рецепторів GLP-1 та інгібітори ДПП-4*. Клінічні дані доводять, що ці методи лікування покращують глікемічний контроль, зменшують спорожнення шлунка та сприяють зменшенню маси тіла на 2–4 кг (агоністів рецепторів GLP-1) та систолічний артеріальний тиск у пацієнтів із ЦД 2 типу. Крім того, через глюкозозалежний механізм їх дії ризик виникнення гіпоглікемії низький (за винятком випадків, коли їх застосовують у поєднанні з похідними сульфонілсечовини) [184, 318].

*Агоністи рецепторів GLP-1* (екзенатид та ліраглутид) є ін'єкційними агентами, які структурно схожі на ендогенний GLP-1 та активують рецептори GLP-1 у багатьох тканинах. Вони виявляють підвищену стійкість до ферментативної деградації ДПП-4. Завдяки зменшенню маси тіла, можуть бути рекомендовані для лікування молодих пацієнтів з недавнім діагнозом ЦД 2 типу, абдомінальним ожирінням та аномальним метаболічним профілем. При їх застосуванні можливе виникнення шлунково-кишкових розладів, нудоти, блювоти. Дані препарати протипоказані при нирковій недостатності, при рецидивуючому панкреатиті, запальними захворюваннями кишечника, парезом шлунка [96, 169, 184, 257, 287].

У дослідження *in vivo* на гризунах та дослідження *in vitro* на культивованих острівцях людини отримані результати демонструють, що екзенатид може розширити β-клітинну масу і запобігти апоптозу острівців відповідно. На додаток до їх впливу на β-клітину, екзенатид та інші GLP-1 сприятливо впливають на печінку (зниження виробництва глюкози), α-клітини (зниження секреції глюкагону), кишечник (заміна дефіцитного GLP-1) та мозок (зниження апетиту із втратою ваги). Важливо, що стимулююча дія ексенатиду на секрецію інсуліну розсіюється, коли досягається нормоглікемія, мінімізуючи тим самим несприятливий ефект гіпоглікемії [191, 287, 318].

*Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4)* (ситагліптин, вільдагліптин, саксагліптин, алогліптин, лінагліптин, гемігліптин) є пероральними препаратами, які інгібують ДПП-4, цим самим зменшуючи деградацію та призводячи до помірного підвищення рівня циркулюючого GLP-1.

Вони не впливають на масу тіла та можуть викликати гіпоглікемію, якщо застосовувати у поєднанні з інсуліном або похідними сульфонілсечовини. Загалом, побічні ефекти такі ж, як у вищеописаних препаратів. Довгострокова безпека обох груп інкретиноміметиків (включаючи їх потенціал до виникнення панкреатиту), а також їх вплив на ризик серцево-судинних захворювань невідомі [169, 184, 257, 267, 316].

Ще однією групою препаратів, представлених на фармацевтичному ринку на початку 1990-х, є *інгібітори  $\alpha$ -глікозидази* (акарбоза, воглібоза, міглітол), які знижують всмоктування полісахаридів в кишечнику, затримуючи травлення вуглеводів проте вони не впливають на всмоктування глюкози [169]. Ця група препаратів має перевагу в зменшенні постпрандіальної гіперглікемії без пов'язаного з цим збільшенням маси тіла. Їх слід приймати на початку прийому їжі (не пізніше 15 хвилин). Вони ідеально підходять для початку фармакотерапії у хворих на ЦД 2 типу із незначно підвищеним рівнем глюкози натще або у пацієнтів з переважною постпрандіальною гіперглікемією [287, 318].

Незважаючи на те, що їх застосування пов'язане із побічними ефектами зі сторони ШКТ (метеоризм, здуття, дискомфорт у животі, діарея), вони не викликають гіпоглікемії при монотерапії та мають задовільний профіль безпеки. При тривалому застосуванні препаратів, наведені прояви зі сторони ШКТ проходять самостійно, без лікування. Протипоказами до їх застосування є лише вагітність та період лактації [169, 287, 318].

До нового класу препаратів – *інгібіторів натрій-глюкозного котранспортеру 2 (SGLT2)* відносяться дапагліфлозин, канагліфлозин та емпагліфлозин. Вони забезпечують незалежне від інсуліну зниження глюкози,

блокуючи реабсорбцію глюкози в проксимальних ниркових каналцях, інгібуючи SGLT2. Завдяки незалежному від глюкози механізму дії вони можуть бути ефективними на запущених стадіях ЦД 2 типу, коли запаси  $\beta$ -клітин підшлункової залози постійно зменшуються. Ці препарати викликають незначну втрату маси тіла та зниження артеріального тиску [184, 318].

Завдяки високій біодоступності, тривалому періоду напіввиведення, що дозволяє одноразове введення, зниженому індексу накопичення, сприяють все більшій зацікавленості препаратами цієї групи. Проте, при їх використанні, можливе виникнення інфекцій сечовивідних шляхів, що призводять до уросепсису та пієлонефриту, а також мікози статевих органів. Також, рідко можуть викликати кетоацидоз, який проявляється сильною нудотою або блювотою, або навіть неспецифічними симптомами, такі як втома або дискомфорт у животі [184, 318].

Хоча синтетичні антигіперглікемічні препарати і покращують контроль за глікемією, але у випадку їх тривалого застосування відмічений розвиток резистентності до них, активація вільнорадикальних процесів окиснення, помітне погіршення ліпідного обміну, прискорення розвитку атеросклерозу, збільшення маси тіла. Зважаючи на те, що лікування повинно бути не лише ефективним та безпечним, але й поліпшувати якість життя, виникає необхідність пошуку альтернативних методів лікування.

### 1.3 Фармакокорекція метаболічних порушень препаратами рослинного походження

Не зважаючи на досить широкий асортимент антидіабетичних препаратів, які були описані вище, усі вони мають численні побічні ефекти (гіпоглікемія, розвиток толерантності при тривалому застосуванні, збільшення маси тіла, помітне погіршення ліпідного обміну, прискорення розвитку атеросклерозу) та, головним чином, мають однонаправлений вплив на організм. Проте, окрім глікемічного контролю, важливими складовими

у терапії ЦД є також контроль за масою тіла, корекція дисліпідемії, зменшення оксидативного стресу та запалення. Окрім цього, достатній контроль глікемії препаратами нового покоління зумовлює чималі витрати, що доводить актуальність пошуку нових безпечних, ефективних, економічно доступних препаратів з комплексним впливом на усі ланки патогенезу ЦД [170, 280, 308, 313, 317, 325].

Завдяки широкому спектру біологічно активних речовин рослинні препарати мають полівалентну властивість – чинять м'яку, але, водночас, тривалішу дію, що є перевагою при тривалому лікуванні хронічних захворювань. Фітотерапія, звичайно, не є альтернативою препаратам інсуліну чи синтетичним цукрознижувальним препаратам, проте може використовуватись за певних типів і стадій ЦД як монотерапія у комбінації з дієтотерапією, а також як допоміжна терапія на всіх стадіях захворювання [222, 325].

Рослини були і залишаються основним джерелом лікарських засобів, і багато з доступних в даний час препаратів, які були отримані безпосередньо або опосередковано на їх основі, стали фундаментом сучасної терапії (зокрема, метформін) [170, 280, 302]. За різними підрахунками, у світі налічується близько 1000 рослин, які мають антидіабетичний потенціал та використовуються у народній медицині, що напряму пов'язано з їхнім хімічним складом [170].

Оскільки ОС відомий як ключовий механізм виникнення та прогресування ЦД та його ускладнень, широко розглядаються фармакологічні підходи, направлені саме на його попередження та корекцію [106, 240, 280, 299, 308]. Основними компонентами, які здатні регулювати процеси вільнорадикального окиснення, запобігати дегенерації  $\beta$ -клітин і стимулювати ендогенну регенерацію острівців, вважаються фенольні сполуки, зокрема флавоноїди, а їхнє застосування можна відзначити як елемент патогенетичної терапії метаболічних порушень [170, 240, 313, 357].

Також, слід зазначити що комбінації цих природніх антиоксидантів,

завдяки синергічному та багатоцільовому впливу можуть давати більш потужний регенеративний ефект на  $\beta$ -клітини. Очевидно, що це і пояснює підвищену увагу до них впродовж останніх десятиліть [181, 200, 240, 265, 292].

Флавоноїди – це вторинні метаболіти рослин, похідні фенольних сполук, які накопичуються в рослинах, частіше у формі глікозидів. До них належить більш ніж 10 000 ідентифікованих сполук із загальною формулою  $C_6-C_3-C_6$  [152, 263, 281]. Флавоноїди демонструють широкий спектр активності, а при лікуванні ЦД 2 типу та МС особливо важливими є їхній вплив на метаболізм та серцево-судинну систему. Основними проявами їхньої дії є зниження артеріального тиску та рівня глікемії, поліпшення ліпідного спектру крові, зменшення маси тіла та ін [181, 334].

Точні молекулярні механізми дії поліфенолів ще не достатньо вивчені, проте, вважається, що в основі їхнього впливу лежать антиоксидантна дія, яка полягає в нейтралізації АФО та нітрогену [201]. Їхня антидіабетична активність полягає в зниженні ІР, регуляції травлення вуглеводів, відкладення жирової тканини, вивільнення інсуліну, поглинання глюкози тканинами [79, 122, 273, 357].

Численні дослідження підтверджують їхній позитивний вплив на запалення, ОС та ендотеліальну дисфункцію, апоптоз та проліферацію клітин підшлункової залози [230, 236, 273, 293]. Механізм їхньої антиоксидантної активності пов'язують із захопленням та нейтралізацією АФО, а також впливом на роботу ферментних систем, блокуванням ксантиноксидази, НАДФНоксидази, циклооксигенази, протеїнкінази С, у результаті чого знижується продукція супероксид-аніона та підвищується активність ферментів антиоксидантного захисту, зменшуються прояви ПОЛ [106, 319].

Доведено, що флавоноїди запобігають експериментальному стеатозу печінки, дисліпідемії та інсулінорезистентності, насамперед через інгібування синтезу печінкових жирних кислот і посилення їхнього окиснення. Також, багато флавоноїдів здатні впливати на  $\alpha$ -глікозидазу, котранспортер глюкози, альдозоредуктазу та ін. [152, 281, 357].

У дослідженнях *in vivo* протизапальна дія флавоноїдів пояснюється антиоксидантною активністю, інгібуванням ферментів, що генерують ейкозаноїди, зменшенням продукції прозапальних молекул, а також модуляцією експресії прозапальних генів. Вони також модулюють функцію запальних клітин, таких як лімфоцити, природні клітини-кілери, моноцити, нейтрофіли, тучні клітини і макрофаги [152, 210, 281].

При аналізі потенційних корисних ефектів введення флавоноїдів, незважаючи на їхні позитивні ефекти, необхідно бути обережними, оскільки ці молекули можуть діяти і як прооксиданти у високих дозах. Дослідження, опубліковані з підходами *in vitro*, дозволяють виявити молекулярні механізми ефектів флавоноїдів. Отримані дані повинні бути перевірені на людях і необхідно дуже обережно екстраполювати результати експериментів *in vitro*, з очищеними сполуками, в умови *in vivo* [236].

Беручи до уваги їхню низьку біодоступність і метаболізм, захисні властивості фенольних сполук, вони можуть стати ефективними тільки через часте і тривале застосування в довгостроковій перспективі [181]. Їх токсичність у високих дозах залишається маловивченою [334].

Ресвератрол, кверцетин, епігаллокатехін-3-галлат і куркумін, у ряді клінічних та експериментальних досліджень показали позитивний вплив на лікування, профілактику та полегшення різних вірусних захворювань, дегенеративні захворювання, такі як серцево-судинні захворювання, рак, діабет, ожиріння та інші вікові захворювання [273].

Сучасний український фармацевтичний ринок антидіабетичних препаратів рослинного походження представлений лише кількома препаратами, серед яких монокомпонентні – пагони чорниці звичайної, стулки плодів квасолі звичайної, та багатоконпонентні збори лікарських рослин – «Арфазетин» та «Садіфіт» [38].

Не дивно, що чорниця та квасоля входять до складу обох зборів, адже їх корисні властивості при ЦД відомі з давніх часів. У Державній Фармакопеї України описані чорниці плоди та пагони, а також стулки квасолі. Окрім них

до складу «Арфазетину» входять ще кореневища з коренями заманихи високої, плоди шипшини, трава хвощу польового, трава звіробію та квіти ромашки, а до «Садіфіту» – чай зелений листяний, листя м'яти перцевої, бульби топінамбура та листя стевії [88].

Нашу увагу привернула також шовковиця біла, про корисні властивості якої повідомляють численні зарубіжні та вітчизняні дослідження.

У Китаї, який тривалий час був монополістом у виробництві шовку, рід шовковицевих (*Morus L.*) був відомий ще близько 3000 років тому, де їх листя використовували для відгодівлі шовковичного шовкопряду. Проте в Україні масове вирощування шовковиці розпочалось лише у 1930 р., коли було посаджено 12 га кормових плантацій шовковиці [17, 74].

Сьогодні ж вона зростає більш ніж у 20 ботанічних садах та парках по всій території України, де зустрічаються представники, яким 200-250 років і більше [18, 91].

Для флори пострадянських країн, зокрема і України, характерні такі види: шовковиця біла (*Morus alba L.*), шовковиця чорна (*M. nigra L.*) та шовковиця червона або канадська (*Morus rubra L.* або *Morus canadensis L.*), але перспективними для фітотерапії вважаються лише перші два види [91].

Згідно з літературними даними основними біологічно-активними сполуками надземної частини шовковиці є гідроксикоричні кислоти (галова, хлорогенова, кофейна кислоти), флавоноїди (рутин, кверцетин, кемпферол), амінокислоти (аспарагінова, глютамінова кислоти, гліцин, метіонін, тирозин), жирні кислоти (церитинова, лігноцеринова, ейкозанова, бегенова), органічні кислоти (яблучна, лимонна), моно- та полісахариди (галактоза, фруктоза, арабіноза, рамноза і галактуронова кислота, фракції геміцелюлози А і Б), токоферолі і монотерпени, терпеноїди, сесквітерпенові спирти ( $\alpha$ -кадинол і спатуленол) та ін. [63, 94, 103, 124-126, 178, 195, 214, 244, 314].

Експериментальні роботи вітчизняних дослідників підтвердили відомості щодо застосування шовковиці в народній медицині. Зокрема було встановлено антимікробні властивості, виражену протизапальну дію на моделі



карагенінового набряку, антиоксидантну та гепатопротекторну активність на моделі тетрахлорметанового гепатиту та парацетамолового ураження печінки, цукрознижувальну дію настойки шовковиці при одноразовому та двохтижневому введенні, а також експериментально підтверджено безпечність її застосування [13, 29-30, 80-84, 93, ].

Серед зарубіжних науковців вивчення шовковиці є також дуже поширеним. На моделі алоксанового діабету встановлено, що галенові препарати проявляють комплексну патогенетичну антидіабетичну активність: достовірно знижують глікемію дослідних тварин, проявляючи антиоксидантну активність (мембраностабілізуючий ефект, зниження активності ПОЛ), покращують функціональний стан гепатоцитів, впливаючи на ензимсинтезуючу ланку, підвищують антитоксичну стійкість [39].

В дослідженнях на експериментальній моделі стрептозотоцинового діабету встановлено, що застосування екстракту листа шовковиці у дозі 400 та 600 мг/кг впродовж 35 днів сприяло зниженню глікемії, а гістологічно підтверджено регенуючу дію на  $\beta$ -клітини острівців підшлункової залози [272].

На експериментальній моделі високожирової дієти у щурів введення екстракту шовковиці сприяє регенерації пошкоджень гепатоцитів, завдяки антиоксидантній та гіполіпідемічній активності [307].

Зокрема 12-тижневе застосування екстракту у мишей з ожирінням нормалізував активність гемоксигенази-1 та глутатіонпероксидази [275].

У плодах шовковиці виявлено 50 сполук та встановлено інгібуючий вплив на оксид нітрогену,  $\alpha$ -глюкозидазну та антиоксидантну активність *in vitro*, ймовірно завдяки високому вмісту фенольних сполук [158, 251].

На експериментальній моделі дезадаптації доведено, що екстракт листа шовковиці червоної підвищує фізичну витривалість на 186,48 %, рухову активність на 65,22 % при збереженні психоемоційної стійкості мишей після експериментальних навантажень [60].

У дослідженнях *in vitro* встановлено вплив 85% метанольного екстракту

висушеного листа *Morus alba* L. на біосинтез меланіну, шляхом пригнічення активності тирозинази, що дає підстави для подальших досліджень для розробки препаратів для лікування гіперпігментації шкіри [274].

При ЦД 2 типу впродовж 11 днів перорального прийому екстракту шовковиці у дозі 250 та 750 мг/кг та глібенкламід, хлорогенової кислоти, рутину та ізокверцитрину, як порівняння, виявлено дозозалежність гіпоглікемічного ефекту, що пояснюють високому вмісту хлорогенової кислоти та рутину в екстракті, які були визначені методом високоефективної рідинної хроматографії та можуть використовуватись як маркери під час стандартизації та контролю якості екстракту [182].

Листя *Morus alba* L, що містить кверцетин 3- (6-малонілглюкозид), як його основний флавонол, який послаблює розвиток атеросклеротичного ураження мишей з дефіцитом ЛПНЩ-рецептора через посилення резистентності ЛПНЩ до окисної модифікації та атеросклеротичного ураження мишей, що отримували *Morus alba* L., значно знизилися на 52% [155].

Листя *Morus alba* L. продемонстрували наявність широкого спектру фармакологічної активності як в тестах *in vitro*, так і *in vivo*, включаючи протидіабетичну активність. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні введення водного екстракту листа *M. alba* (5 г / добу впродовж 4 тижнів) знижував постпрандіальний рівень глікемії у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози натще, знижуючи рівень глюкози, інсуліну та С -пептидні рівні, порівняно з плацебо [292].

Квасоля звичайна (*Phaseolus vulgaris* L.) була і залишається однією з найпопулярніших та найдавніших культур світу, яка виникла 7000 років тому у двох різних частинах північного та південноамериканського континентів, проте перші писемні свідчення про неї відомі з 1536 р. Вважається, що до Європи вона потрапила після другої подорожі Христофора Колумба [104, 175, 202, 300].

Сьогодні вона широко використовується в народній та офіційній

медицині завдяки високому вмісту біологічних сполук. Надземна частина квасолі характеризується високим вмістом протеїну, азоту, натрію, калію, міді, цинку, амінокислот (глутамінова, аспарагінова кислоти, фенілаланін, валін, метіонін, аланін, гліцин, лейцин), флавоноїдів (кверцетин, кемпферол, ізокверцетин, кемпферол, рутин, робінін, лютеолін, апігенін), гідроксикоричних кислот (хінна, корична, шикімова, хлорогенова, п-кумарова, кавова, неохлорогенова кислоти) та ін. [5, 42, 66-67, 89, 100, 123, 300].

Білок, що присутній у квасолі, відповідає мінімальним потребам людини, затверджених ВООЗ (100 г сухих бобів забезпечують надходження в організм 9–25 г білка, що становить майже 20% від рекомендованого щоденного споживання для нормальної дорослої людини) [232].

У 1975 р. Маршалл і Лауда виявили і повідомили про компонент квасолі фазеоламін, який діяв як інгібітор  $\alpha$ -амілази, не конкурував на шляху інгібування активності  $\alpha$ -амілази слюни та підшлункової залози, перешкоджаючи їх впливу на  $\alpha$ -1,4-глікозидні зв'язки крохмалів та інших полісахаридів [364].

Вітчизняними дослідниками встановлено основні макро- та мікроскопічні ознаки сировини стулок квасолі звичайної, які наведені в ДФУ [111].

На моделі автоімунного діабету у кролів, моделі дитизонового діабету у щурів, на моделі стрептозотоцинового діабету на тлі ожиріння у щурів густий екстракт квасолі проявив виражену гіпоглікемічну дію, знижував ризик розвитку мікро- і макроангіопатій, знижував глікозильований гемоглобін, рівень глюкози і кетонових тіл у сечі, нормалізовував рН сечі, нормалізував фракції холестерину, відновлював показники артеріального тиску, зменшував вміст як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ у гомогенатах печінки і у сироватці крові та відновлював показники АОЗ, що підтверджувалось гістологічними змінами у підшлунковій залозі та печінці [98].

Важливим для лікування діабету та профілактики його ускладнень є гіпохолестеринемічний ефект квасолі, який ймовірно відбувається шляхом

гальмування всмоктування ліпідів у кишечнику, зв'язування жовчних кислот, збільшення виведення холестерину та вплив на печінковий рецептор ЛПНЩ для поліпшення кліренсу ліпопротеїдів. Коротколанцюгові жирні кислоти, що утворюються внаслідок бродіння клітковини, разом з фітогемагглютиніном мають здатність регулювати апетит і ситість, активуючи рецептори гормонів кишечника та модулюючи орексигенні нейропептиди, такі як грелін, та анорексигенні нейропептиди, такі як глюкагоноподібний пептид-1, тирозин та холецистокінін. Інші компоненти, такі як фітостерини та сапоніни, зменшують всмоктування ліпідів на кишковому рівні шляхом зв'язування жовчних кислот, порушення міцел ХС та зниження регуляції ліпогенних білків за допомогою печінкового рецепторного шляху [294].

Після 6-тижневого споживання екстракту лушпиння квасолі звичайної за умов експериментальної моделі ожиріння у щурів знижувався загальний потенціал глутатіонової системи у тварин, знижувалась глутатіонпероксидазна активність, а також спостерігалось підвищення глутатіонтрансферазної та глутатіонредуктазної активностей порівняно з контролем, а також знижувався вміст відновленого глутатіону [136].

На моделі гострої та підгострої токсичності встановлено безпечність застосування екстракту лушпиння квасолі при внутрішньошлунковому введенні та спостерігали вірогідне збільшення вагових коефіцієнтів печінки та нирок, що може свідчити про певне метаболічне навантаження на ці органи [72].

Проведене рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження на добровольцях з ожирінням, які приймали екстракт квасолі у дозі 2,4 г/добу перед кожним прийомом їжі впродовж 35 днів, встановило, що середня втрата ваги – 2,24 кг (0,448 кг/тиждень), індекс маси тіла зменшився в середньому на 0,79, а вміст жиру в організмі зменшився в середньому на 1,53% порівняно з вихідним рівнем, товщина підшкірного жиру була значно менша в чотирьох точках вимірювання, а також зменшилась окружність талії та стегон. Хоча це не вважалось клінічно значущим результатом [213, 300].

Дослідження застосування зареєстрованого екстракту квасолі звичайної «Beanblock®» у добровольців зменшувало глікемію після прийому їжі, а також інсуліну та С-пептиду, пригнічувало секрецію греліну та впливало на відчуття ситості, зменшуючи бажання їсти [290].

Застосування екстракту квасолі у дозі 150 мг/кг впродовж 40 днів у щурів із стрептозотоциновим діабетом, призводило до значного зниження глікемії (перевищувало активність референс-препарату глібенкламіду) та вмісту холестерину і тригліцеридів [243].

Дослідження нового запатентованого екстракту квасолі «Max Bloc®», який не містить гемаглютининів, встановив виражену, в 10-16 разів більшу інгібуючу активність до амілази в порівнянні з іншими сучасними засобами [364].

На моделі метаболічного синдрому у мишей, спричиненого високожировою дієтою, застосування екстракту квасолі у дозі 500 мг/кг зменшував масу тіла, знижував глікемію, вміст тригліцеридів, холестерину та його проатерогенних фракцій. Гістологічне дослідження встановило зменшення стеатозу печінки та зниження активності процесів ПОЛ у гомогенаті печінки [291].

У щурів Цукера з генетичним ожирінням застосування сухого екстракту квасолі впродовж трьох періодів п'ятиденного введення з чергуванням 20- денних пропусків призвело до значного та дозозалежного зменшення щоденного споживання їжі та відповідним зменшенням маси тіла. У періоди без введення екстрактів було відмічено зростання апетиту та переїдання, а разове введення пригнічувало постпрандіальну глікемію [276].

Дослідження показали, що фенольні сполуки знаходяться переважно в насінній оболонці квасолі, а основними представниками є проантоціанідини, катехін та його похідні. В експерименті *in vitro* використання екстрактів квасолі білої та квасолі червоної показало їх протизапальну та антиоксидантну активність, що проявлялась зменшенням виробництва оксиду нітрогену та експресії цитокінів [232, 250].

Чорниця (*Vaccinium myrtillus* L.) походить з північної Європи та разом із брусницею, лохиною, журавлиною та іншими цінними рослинами належить до великого роду *Vaccinium* [10, 167]. Вона здавна користується популярністю в офіциальній та народній медицинах. В основному на території України зростає в Прикарпатській, Закарпатській, Волино-Подільській височинах та на Поліссі у дикому вигляді [7].

До основних компонентів чорниці відносяться фенольні сполуки – дубильні речовини (епікатехін, галокатехін, епігалокатехін), похідні гідроксикоричної кислоти (хлорогенова, кавова, хінна кислоти) та флавоноїди (кверцетин, рутин, гіперозид кемпферол, рутин, астрагалін, гіперозид, ізокверцитрин, авікулярин), антоціани (ціанідин, дельфінідин, петунідин), гідрохінон та арбутин. До складу ефірної олії входять 1,8-цинеол,  $\alpha$ -пінен, ліналоол,  $\alpha$ -терпінеол [70, 92, 167, 219, 225, 227, 311, 351].

При порівнянні різних екстрагентів встановили, що у спиртовому та етилацетатному найкраще екстрагуються фенолкарбонові кислоти, похідні гідроксикоричної кислоти, кумарини, флавоноїди та хлорофіли, в хлороформному екстракті – кумарини та хлорофіли, а в водному екстракті – фенолкарбонові кислоти, похідні гідроксикоричної кислоти та флавоноїди [69].

Для лікування багатьох захворювань широко використовується листя, пагони та плоди чорниці [92].

До пагонів чорниці входить суміш цілих або ламаних верхівок пагонів, окремих стебел, листків, рідше — бутонів, квіток і плодів [92].

Найчастіше чорницю призначають для покращення зору. Також вона володіє гіпоглікемічною, протизапальною та гіполіпідемічною активністю, впливає на систему АОЗ-ПОЛ. Як в'язучий, цукрознижувальний та протизапальний, дезінфікуючий та діуретичний засіб використовують при хворобах ШКТ, печінки, легенів, ЦД, циститах, а також місцево при лікуванні опіків, виразок, стоматитів і гінгівітів [10, 69, 92, 167, 174, 225, 237].

Чорниця (*Vaccinium myrtillus* L.) - одне з найбагатших природних джерел антоціанів, які є ключовими біоактивними речовинами чорниці.

Згідно літературних джерел, антоціановий профіль представлений п'ятнадцятьма основними сполуками, отриманих із п'яти агліконів (дельфінідин, ціанідин, петунідин, пеонідин та мальвідин), пов'язаних з різними цукровими компонентами (галактоза, глюкоза та арабіноза).

На додаток до антиоксидантної дії антоціанів, повідомляється, що вони стабілізують ДНК, модифікують експресію гена адипоцитів, покращують секрецію та чутливість до інсуліну та мають антиапоптотичну, протизапальну та антибактеріальну дію [350, 361].

Однак для подальшого застосування в лікуванні необхідно вирішити питання їх стабільності та/або розчинності, що зменшує біодоступність [167, 311, 352].

Запатентований фітокомплекс OxiCyan®, який включає екстракти чорниці та спіруліни, здатен сприяти поглинанню АФО завдяки антоціанам чорниці та проявляти цитопротекторну дію завдяки спіруліні [356].

При дослідженні 80% метанольного екстракту чорниці з ліофілізованим соком плодів, вперше встановили антимікробну дію щодо основних штамів *St. aureus*, а також безпечність застосування з іншими протимікробними препаратами [348, 353].

Етанольний екстракт плодів та листя є дуже ефективним проти грампозитивних бактерій кишкової палички, і навіть виявляє кращу активність, ніж ампіцилін, що використовується як препарат порівняння.

Пригнічує *Bacillus subtilis*, золотистий стафілокок, синьогнійну паличку та практично не чутливий до *Candida albicans* та *Aspergillus niger* [193, 219].

У порівняльному дослідженні активності чорниці, ягід Годжі та журавлини встановили їх хімічний склад, антиоксидантну та протизапальну активність *in vitro* та *in vivo*, що дає підстави для подальшого їх вивчення з метою профілактики захворювань, пов'язаних з окислювальним стресом та запаленнями, таких як ЦД, рак та нейродегенеративні розлади [157].

При застосуванні екстракту чорниці за умов гіперхолестеринемічної дієти у кроликів виявили значне зниження рівня ЛПНЩ і ЗХС,

що можна використати для профілактики ішемічної хвороби серця та атеросклерозу [168].

Додавання ліофілізованої чорниці до стандартної тактики лікування хворих після гострого інфаркту міокарда та коронарного втручання мало значні переваги над контрольною групою: збільшилась відстань 6- хвилинної ходьби та знизився ХС ЛПНЩ [231].

У дослідженні на мишах активності календули, смородини та чорниці, екстракти вводили впродовж п'яти тижнів та встановили підвищення толерантності до фізичних навантажень (значно зросло зчеплення передньої кінцівки, час плавання з навантаженням, а також зменшилась активність лактату, аміаку, сечовини та креатинкінази) та загальну тонізуючу дію у порівнянні з контролем [156].

В порівняльному дослідженні екстракту *Carduus acanthoides* L. та *Vaccinium myrtillus* L. встановлювали загальний вміст поліфенолів та флавоноїдів *in vitro* та антиоксидантну дію *in vivo* на моделі стрептозотоцинового діабету швейцарських мишей-альбіносів. Обидва рослинні екстракти містять поліфеноли та флавоноїди у значній кількості, завдяки чому вони мають антиоксидантні властивості. Активність антиоксидантних ферментів була вищою у групі, які вживали екстракт чортополоху, проте вміст продуктів ПОЛ був значно нижчим у групі, які отримували екстракт чорниці, а також відмічали характерні гістологічні зміни підшлункової залози [225].

Дослідження *in vivo* на щурах показало, що введення екстракту чорниці викликає незначні зміни активності цитохрому P450 2C11 та 2E1, тому її застосування не повинно викликати зміни у метаболізмі та негативних взаємодій з іншими введеними препаратами [209].

Плоди чорниці мають сильні антиоксидантні властивості за рахунок високого вмісту антоціанів. Рандомізоване контрольоване дослідження показало, що споживання чорниці впродовж восьми тижнів знижувало



систоличний артеріальний тиск, концентрацію окиснених ЛПНЩ в плазмі і малонового діальдегіду у сироватці крові, але не сироватковий глюкозний або ліпідний профіль у хворих з МС [334].

Споживання поліфенолів плодів чорниці показало нормалізацію рівня запальних маркерів плазми при МС, включаючи пригнічення генів, що беруть участь у передачі сигналів типу Toll-like receptor, і трансміграції моноцитів, адгезії та диференціації до макрофагів [154].

### ***Висновки до розділу 1:***

1. Асортимент наявних антидіабетичних препаратів на фармацевтичному ринку України не вирішує стрімко зростаючу проблему ЦД 2 типу та інших метаболічних порушень. Синтетичні гіпоглікемічні засоби викликають ряд небажаних побічних ефектів в процесі лікування, а перелік зареєстрованих рослинних засобів є дуже обмеженим.

2. Рослинні засоби представлені в основному зборами або монокомпонентною сировиною, яка викликає масу незручностей через необхідність щоденного приготування. Наведені аргументи свідчать про актуальність пошуку і розробки нових ефективних та безпечних фітопрепаратів для лікування метаболічних порушень.

3. Провівши літературний огляд результатів вітчизняних та зарубіжних досліджень доступної в Україні рослинної сировини, для розробки нової антидіабетичної фітокомпозиції ми обрали шовковицю білу (*Morus alba* L.), квасолю звичайну (*Phaseolus vulgaris* L.) та чорницю звичайну (*Vaccinium myrtillus* L.), які здавна використовувались в народній медицині багатьох країн світу для лікування метаболічних порушень.

### ***Наукові праці, що опубліковані за матеріалами розділу:***

1. Стечишин І. П., Дуб А. І. Антиоксидантна та гіпоглікемічна активність біофлавоноїдів за цукрового діабету II типу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. № 6. С. 15–22.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами фармакологічних досліджень були сухі екстракти листя шовковиці білої (*Morus alba* L.), стулок квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.) та пагонів чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus* L.) та розроблена на їх основі нова ФК (у співвідношенні 4,0 : 1,5 : 1,0 зазначених вище сухих екстрактів). Усі об'єкти розроблені к. хім. н., доцентом кафедри фармації ННІ ПО Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України Л.В. Вронською та надані для подальших досліджень [14, 20, 46, 109, 196, 205, 315].

Експерименти проводили на 270 статевозрілих білих щурах (255 самців та 15 самок) масою  $180 \pm 40$  г (при моделюванні твінової гіперліпідемії –  $300 \pm 20$  г), яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Роботу виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про атестацію № 053/13 від 04.03.13 р.) під керівництвом доц. Н.Є. Лісничук. Гістоморфологічні дослідження проведено на базі кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України за консультативної допомоги к. мед. н., доц. Т.В. Дацко.

Усі маніпуляції були проведені відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.), Законом України «Про захист тварин

від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009), Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах [8, 223] та вимог комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського (на етапі планування – витяг з протоколу № 32 від 25.11.2015 р.; та завершальному етапі – витяг з протоколу № 55 від 04.11.2019 р.).

Дизайн проведення фармакологічних досліджень наведений на рис. 2.1.

Як *референс-препарати* на різних етапах було використано рослинний збір «Арфазетин» (ПрАТ «Ліктрави», Україна), лікарські препарати метформін («Діаформін®», таблетки по 850 мг, ПАТ «Фармак», Україна) та ніотинова кислота (НК, «Ніотинова кислота-Дарниця», розчин для ін'єкцій 10 мг/мл, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»», Україна). Для чистоти експерименту тваринам інтактного контролю та контрольної патології, в яких корекція препаратами не проводилась, вводили аналогічний об'єм плацебо (розчинника).

Серед синтетичних препаратів для лікування ЦД нами було обрано метформін, як препарат вибору при лікуванні ЦД 2 типу та основний представник групи бігуніадів з добре вивченим механізмом гіпоглікемічної дії [96]. Другим ПП був обраний рослинний збір «Арфазетин», який має схожий склад до розробленої фітокомпозиції та є офіційно зареєстрованим в Україні лікарським засобом [96].

При скринінговому дослідженні гіполіпідемічної дії як препарат порівняння було використано кислоту ніотинову, яку застосовують при всіх видах гіперліпідемії (особливо гіпертригліцеридемії), у тому числі за умов ЦД та у зв'язку з очікуваним механізмом дії компонентів досліджуваної ФК. Відомо, що ліполіз і ліпогенез в жировій тканині грають важливу роль в ліпідному обміні, і пригнічення ліполізу є істотним в механізмі гіполіпідемічної дії кислоти ніотинової [64, 87].



Рис. 2.1 Дизайн фармакологічного дослідження сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної та розробленої на їх основі нової фітокомпозиції (ФК)

За умов високофруктозної дієти та цукрового діабету 2 типу експериментальних тварин розподіляли на 5 груп:

1. Інтактний контроль (ІК) ( $n = 8$ );
2. Контрольна патологія (КП) ( $n = 10$ );
3. Референс група, тварини якої отримували рослинний збір «Арфазетин» ( $n = 10$ );
4. Референс група, тварини якої отримували препарат порівняння метформін ( $n = 10$ );
5. Дослідна група, тварини якої отримували фітокомпозицію ( $n = 10$ ).

Тваринам вводили рослинний збір «Арфазетин» у вигляді настою, який готували щодня згідно інструкції до застосування у дозі 12 мл/кг, метформін – у вигляді суспензії (150 мг/кг), кислоту ніотинову – у вигляді розчину (2,5 мл/кг) [64] внутрішньошлунково за допомогою тонкого металевого атравматичного зонда перед ранковим годуванням. Дозування розраховували, враховуючи коефіцієнт видової чутливості за Ю.Ю. Риболовльєвим [40], згідно загальноприйнятих разових та добових доз, вказаних у інструкціях до застосування [88], протоколах лікування [96] та інших літературних джерелах.

## 2.1 Дослідження гострої токсичності

Гостру токсичність вивчали відповідно до методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України на статевозрілих щурах обох статей з масою тіла 180-220 г, які голодували впродовж ночі, за умов одноразового внутрішньошлункового введення сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної та фітокомпозиції на їх основі. Вищезазначені засоби вводили у вигляді водного розчину у дозі 5000 мг/кг у 2 прийоми з інтервалом у 30 хвилин за допомогою тонкого металевого атравматичного зонда.

Після введення досліджуваних засобів, впродовж 14 діб проводили спостереження за загальним станом і поведінкою тварин і можливою

загибеллю, а також проявом симптомів інтоксикації; оцінювали динаміку маси тіла, відмічали особливості поведінки, прийому корму і води; враховували стан шерсті, слизових оболонок [40].

Для встановлення динаміки маси тіла лабораторних тварин та її порівняння у різних досліджуваних групах, усіх щурів зважували відповідно до стандартної операційної процедури «Зважування тварин», до ранкової годівлі в один і той же час. Зважування проводили на початку та вкінці досліду та виражали у грамах (г).

## 2.2 Тести для визначення порушень вуглеводного обміну

### *Глюкозотолерантний тест та розрахунок функціональних глікемічних коефіцієнтів*

Кров для досліджень отримували з хвостової вени щурів шляхом дистальної резекції хвоста до ранкової годівлі після 6-7 годинного голодування. Після визначення базальної глікемії, проводили «глюкозне навантаження» – тваринам вводили внутрішньошлунково 40 % розчин глюкози (із розрахунку 3 г/кг маси тіла тварини). Через 30, 60, 90, 120 та 180 хв після цього визначали концентрацію глюкози в крові біосенсорним електрохімічним методом (за допомогою тест-смужок, глюкометра «Accu-Chek Performa Nano» («Roche Diagnostics», Німеччина)) [40].

Також обраховували функціональні глікемічні коефіцієнти, що вважається не менш важливим, ніж виявлення динаміки зміни концентрації глюкози після її введення [115, 127, 138]:

1. Гіперглікемічний коефіцієнт Бодуена – відношення рівня глюкози через 60 хв до базальної глікемії; в нормі – менше 1,7;

2. Постглікемічний (гіпоглікемічний) коефіцієнт Рафальського – відношення рівня глюкози в крові пацієнта через 120 хв до базальної глікемії); в нормі – менше 1,3;

3. Коефіцієнт Сокольнікова – відношення різниці максимального та базального до різниці максимального і мінімального рівня глікемії; в нормі – менше або дорівнює 1,0.

#### *Адреналіновий тест*

Стан вуглеводних резервів у організмі оцінювали за ступенем та швидкістю підйому глікемічної кривої при адреналіновому тесті, шляхом внутрішньом'язового введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату в дозі 0,5 мг/кг (в перерахунку на адреналіну гідрохлорид). Через 30 та 90 хв визначали концентрацію глюкози в крові [32, 120].

#### *Короткий інсуліновий тест*

Чутливість периферичних тканин до дії інсуліну вивчали на моделі короткого інсулінового тесту, результат якого представляли у вигляді коефіцієнта чутливості до інсуліну, який показує процент зниження глікемії через 30 хв після внутрішньоочеревинного введення екзогенного інсуліну (1 ОД/кг маси тіла, «Актрапід» («Novo Nordisk», Данія)) відносно базальної глікемії (після нічного голодування) [40].

### 2.3 Моделювання твінової гіперліпідемії у шурів

Для проведення скринінгових досліджень гіполіпідемічної активності нових речовин застосовують поверхнево-активні речовини (твін-80), що приводить до швидкого (через 8-10 год) збільшення рівня ліпідів в крові (особливо ТГ) та зниженню альфа-ХС [99].

Гіперліпідемію моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення детергенту твін-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла [99]. На період дії твін-80 тварин залишали голодними. Через 9 годин тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) [160].

З метою попередження розвитку гіперліпідемії, індукованої введенням твін-80, тварини отримували відповідні водні розчини екстрактів, ФК та кислоти нікотинової внутрішньошлунково за допомогою тонкого металевого

атравматичного зонду щодня впродовж 10 днів в ранкові години один раз на добу в об'ємі, розрахованому виходячи з маси тіла щура [40]. Останнє введення проводили разом з внутрішньоочеревинним введенням детергенту твін-80.

#### 2.4 Моделювання дексаметазонової інсулінорезистентності у щурів

Інсулінорезистентність (ІР) моделювали шляхом внутрішньом'язового введення щурам глюкокортикостероїду дексаметазону (ТОВ «КРКА Україна», Словенія) у дозі 0,125 мг/кг щодня впродовж 13 діб зранку [1, 40, 198]. Ця схема введення у молодих щурів призводить до розвитку інтолерантності до глюкози, ІР та гіперінсулінемії, але на відміну від старих щурів не викликає змін базальної глікемії, тобто відтворює стан предіабету [40].

Рівень глюкози у крові тварин визначали натще, щоб уникнути впливу їжі на всмоктування досліджуваних засобів та виражали в абсолютних та відносних значеннях. Перше визначення здійснювали до початку експерименту, а друге – після моделювання ІР та введення ФК, референс-препарати - «Арфазетин», метформіну та води питної (плацебо). Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за зміною базальної глікемії, за допомогою орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) та короткого інсулінового тесту, адреналінового тесту.

Пероральне введення тваринам води питної, настою рослинного збору «Арфазетин», суспензії метформіну та водного розчину ФК здійснювали внутрішньошлунково за допомогою тонкого металевого атравматичного зонду одночасно з ін'єкціями дексаметазону.

#### 2.5 Моделювання метаболічного синдрому у щурів

МС індукували шляхом підвищеного споживання фруктози (так званої «високофруктозної дієти»), яку забезпечували заміщенням питної води



20 % розчином фруктози (Голден-Фарм, Україна) ad libitum при споживанні стандартного корму протягом 10 тижнів [262]. В останні 4 тижні експерименту піддослідних тварин було поділено на групи та розпочато введення ФК, двох референс-препаратів – «Арфазетин» та метформін, а також плацебо. Водні розчини досліджуваних засобів вводили внутрішньошлунково за допомогою тонкого металевого атравматичного зонду один раз на добу.

## 2.6 Моделювання цукрового діабету 2 типу у щурів

Тварин залишали голодними впродовж ночі з вільним доступом до води. ЦД моделювали шляхом інтраперитонеального введення нікотинаміду (НА) («G. Amphray Laboratories», Індія; 230 мг/кг), розчиненого у фізіологічному розчині натрію хлориду, за 15 хвилин до інтраперитонеального введення стрептозотоцину (СТЗ) («Sigma-Aldrich», США; 65 мг/кг), розчиненого у цитратному буфері (рН 4,5) [40]. Тваринам групи інтактного контролю вводили відповідну кількість розчинників.

Дана модель рекомендується для скринінгу лікарських препаратів, включаючи препарати рослинного походження, для демонстрації їх інсуліноподібної, інсулінотропної дії та гіпоглікемічної активності. Попереднє введення НА перед інтоксикацією СТЗ дозволяє частково захистити  $\beta$ -клітини підшлункової залози від цитотоксичної дії останнього, що призводить до розвитку помірної, стабільної базальної гіперглікемії та вторинної інсулінорезистентності [256].

Через 2 тижні після введення СТЗ, НА було визначено рівень базальної глікемії, проведено ОТТГ з метою підтвердження порушень вуглеводного обміну [99] і з наступної доби було розпочато введення засобів корекції [65].

Піддослідних тварин було поділено на групи та розпочато введення ФК, двох референс-препаратів – «Арфазетин» та метформін, а також плацебо. Водний розчини фітокомпозиції, настій рослинного збору «Арфазетин» та суспензію метформіну вводили внутрішньошлунково за допомогою

тонкого металевого атравматичного зонду один раз на добу впродовж 4 тижнів.

2.7 Дослідження біохімічних показників сироватки крові за умов високофруктозної дієти та цукрового діабету 2 типу

Евтаназію тварин здійснювали через добу після завершення введень засобів корекції під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) [160] та проводили забір біоматеріалу для біохімічних та патоморфологічних досліджень. Кров центрифугували та відділяли сироватку.

*Дослідження ліпідного спектру крові*

У сироватці крові спектрофотометричним методом визначали такі показники: ЗЛ, ЗХС, ХС ЛПВЩ та ТГ за допомогою стандартного набору реактивів («Felicity Diagnostic», Україна). Також обраховували концентрацію ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та коефіцієнт атерогенності (КА).

*Принцип методу визначення ЗЛ:* продукти розпаду ненасичених ліпідів, після кислотного гідролізу, взаємодіють з фосфорнованіліновим реактивом з утворенням забарвленого в рожевий колір комплексу, який має максимум поглинання при довжині хвилі 530 нм. Реакція специфічна тільки з ненасиченими ліпідами, насичені жирні кислоти не реагують. Цей тест є скринінговим методом для визначення гіперліпідемії. Концентрацію ЗЛ виражали у г/л.

*Принцип методу визначення ЗХС:* ензиматичний з естеразою і оксидазою холестерину, колориметричний. Інтенсивність рожево-червоного або бузкового забарвлення реакційного розчину визначається фотометрично при довжині хвилі 500 (500-550) нм та є прямо пропорційною концентрації холестерину. Концентрацію ЗХС виражали у ммоль/л.

*Принцип методу визначення ХС ЛПВЩ:* хіломікрони, ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) осідають при додаванні до дослідного зразка фосфорновольфрамової кислоти

у присутності іонів магнію. Після центрифугування в супернатанті залишаються тільки ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ). Концентрація холестерину ЛПВЩ визначається ензиматичним колориметричним методом при довжині хвилі 500 (500-550) нм. Концентрацію ЛПВЩ виражали у мг/дл, або ммоль/л.

*Принцип методу визначення ТГ:* колориметричний, ензиматичний з гліцерофосфорною оксидазою. Концентрацію хіноніміну визначають фотометрично при довжині хвилі 505 нм, інтенсивність забарвлення якого пропорційна концентрації тригліцеридів в дослідному зразку. Концентрацію ТГ виражали у ммоль/л.

*Розрахунок концентрацій ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ:*

Концентрацію ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ розраховували з концентрації ЗХС, ХС ЛПВЩ та ТГ за формулою W.T. Friedewald [131]:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22),$$

де ТГ/2,22 – вміст у сироватці крові ХС ЛПДНЩ.

Концентрацію ЛПНЩ виражали у ммоль/л.

*Розрахунок коефіцієнта атерогенності:*

КА розраховували за формулою А.М. Клімова [131]:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}.$$

КА виражали в ум.од.

*Визначення маркерних показників холестерину та загальної інтоксикації*

*Принцип методу визначення АсАТ:* внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аспарагіновою кислотою, яке відбувається під дією аспаратамінотрансферази, утворюються L-глутамінова та щавелевооцтова кислоти. Остання самостійно декарбоксилюється з утворенням піровиноградної кислоти. Визначення базується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-динітрофенілгідразонів 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот у лужному середовищі. Оскільки гідразон піровиноградної кислоти має більш високий коефіцієнт молярної екстинції, то спостерігається прямо пропорційна залежність оптичної щільності

реакційного розчину від активності фермента. Вимірювали оптичну щільність дослідної проби проти холостої при довжині хвилі 490-540 нм. Розрахунок активності ензиму проводили за калібрувальним графіком, побудованим за вмістом пірвіноградної кислоти та виражали в мкмоль/(л×год).

*Принцип методу визначення АЛАТ:* внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аланіном, яке відбувається під дією аланінамінотрансферази, утворюються L-глутамінова та пірвіноградна кислоти. Визначення базується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-динітрофенілгідразонів 2-оксоглутарової та пірвіноградної кислот в лужному середовищі. Оскільки гідразон пірвіноградної кислоти має більш високий коефіцієнт молярної екстинції, то спостерігається прямо пропорційна залежність оптичної щільності реакційного розчину від активності фермента. Вимірювали оптичну щільність дослідної проби проти холостої при довжині хвилі 490-540 нм. Розрахунок активності ензиму проводили за калібрувальним графіком, побудованим за вмістом пірвіноградної кислоти та виражали в мкмоль/(л×год).

*Принцип методу визначення ЛФ:* ґрунтується на її здатності розщепляти фенілфосфат з утворенням фенолу. Окисне сполучення фенолу з 4-амінофеназоном утворює червоний барвник, інтенсивність забарвлення якого визначається фотометрично. Активність ферменту є пропорційною прирощенню оптичної щільності розчину. Оптичну щільність досліджуваних зразків визначали при довжині хвилі 490-540 нм. Розрахунок активності ензиму проводили за калібрувальним графіком, побудованим для фенолу та виражали в нмоль/(с×л).

*Принцип методу визначення ЗБ:* ґрунтується на здатності білків реагувати з сірчаною кислотою міддю в лужному середовищі з утворенням сполук фіолетового забарвлення (біуретова реакція). Інтенсивність забарвлення реакційного розчину прямопропорційна концентрації білків. Оптичну щільність розчинів вимірювали при довжині хвилі (540-560) нм. Концентрацію загального білку виражали в г/л.

*Принцип методу визначення МСМ:* полягає у виділенні кислоторозчинної фракції молекул середньої маси з наступною детекцією десятикратно розведеної надосадової рідини при довжинах хвиль 254 та 280 нм. Концентрацію МСМ виражали в одиницях, чисельно рівних показникам екстинкції [110]. При довжині хвилі 254 нм визначаються ланцюгові амінокислоти та 280 нм – ароматичні амінокислоти [2, 90].

2.8 Визначення показників систем антиоксидантного захисту – пероксидного окиснення ліпідів

Дослідження проводили у 10 % гомогенаті тканин печінки та у сироватці крові.

*Визначення активності супероксиддисмутази*

Активність супероксиддисмутази визначали за методом С. Чеварі та співавт. [129]. Принцип методу ґрунтується на здатності ензиму інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Оптичну густину визначали при довжині хвиль 540 нм. Кількість ферменту, яка здатна інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 ум. од. активності.

*Визначення активності каталази*

Активність каталази визначали за методом М.А. Королюк і співавт. [85]. Принцип методу ґрунтується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору. Оптичну густину визначали при довжині хвиль 410 нм. Активність КАТ виражали в каталазних одиницях (каталах).

*Визначення концентрації ТБК-активних продуктів*

Принцип методу полягає у здатності вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, а саме малонового діальдегіду, при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою у кислому середовищі при високій температурі утворювати забарвлений комплекс червоного кольору, інтенсивність забарвлення якого адекватна вмісту ТБК-АП [4]. Оптичну густину визначали

при довжині хвиль 535 нм. Концентрацію ТБК-АП виражали у ммоль/л у сироватці крові та ммоль/кг у гомогенаті печінки.

*Визначення вмісту відновленого глутатіону*

Принцип методу полягає у тому, що при взаємодії 5,5–дитіобіс–(2–нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з вільними SH–групами ВГ відбувається утворення тіонітрофенільного аніону жовтого кольору, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH–груп [309].

Оптичну густину визначали при довжині хвиль 412 нм. Концентрацію ВГ розраховували, виходячи з коефіцієнту молярної екстинкції для тіонітрофенільного аніону, який дорівнює  $11400 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ , і виражали у ммоль/л у сироватці крові та ммоль/кг у гомогенаті печінки.

*Визначення вмісту гідропероксидів ліпідів*

Вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) визначали за методом В. Б. Гаврилова, який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан–ізопропіловою сумішшю гідропероксиди мають відповідний максимум поглинання при довжині хвилі  $\lambda = 232 \text{ нм}$  [28].

Вміст ГПЛ виражали в умовних одиницях екстинкції (ум. од.): у гомогенаті печінки –  $10^3 \text{ ум. од./кг}$  печінки.

*Визначення вмісту дієнових кон'югатів*

Концентрацію дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом О. Е. Колесова [68], який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан–ізопропіловою сумішшю ДК мають відповідний максимум поглинання при  $\lambda=232 \text{ нм}$ .—Концентрацію ДК виражали в ум.од/мл у сироватці крові та ум.од/г в гомогенаті печінки.

*Визначення балансу систем антиоксидантного захисту – пероксидного окиснення ліпідів*

Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) розраховували за формулою 2.1 [128]:

$$\text{АПІ} = (A_{\text{кат}} * 10) / C_{\text{ТБК-ап}}, \quad (2.1)$$

де  $A_{\text{кат}}$  – активність каталази;

$C_{\text{тбк-ап}}$  – концентрація ТБК-АП.

Співвідношення СОД та КАТ розраховували за формулою 2.2 [71]:

$$\text{СОД/КАТ} = A_{\text{сод}}/A_{\text{кат}}, \quad (2.2)$$

де  $A_{\text{сод}}$  – активність СОД;

$A_{\text{кат}}$  – активність КАТ.

Інтегративний індекс  $\Phi$  (ІФ) розраховували за формулою 2.3 [71]:

$$\text{ІФ} = (A_{\text{сод}} * A_{\text{кат}}) / C_{\text{тбк-ап}}, \quad (2.3)$$

$A_{\text{сод}}$  – активність СОД;

$A_{\text{кат}}$  – активність КАТ;

$C_{\text{тбк-ап}}$  – концентрація ТБК-АП.

## 2.9 Гістологічні методи дослідження

Після евтаназії тварин проводили забір біоматеріалу для гістологічного дослідження. Шматочки тканини фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступною заливкою у парафін. Отримані на санному мікротомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [35]. Характер і глибину морфологічних змін документували за допомогою мікроскопа «ЛОМО Биолам И» і системи виводу зображень гістологічних препаратів.

## 2.10 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням U-критерію Манна-Уїтні та критерію Ст'юдента за допомогою комп'ютерних програм IBM SPSS Statistica v.10.1, та MS Excel 2010 і представляли у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп. Для оцінки вірогідності отриманих результатів приймали рівень значущості  $p < 0,05$  [75].

### РОЗДІЛ 3

## СКРИНІНГОВІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ ШОВКОВИЦІ БІЛОЇ, СТУЛОК КВАСОЛІ ЗВИЧАЙНОЇ, ПАГОНІВ ЧОРНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ТА ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ЇХ ОСНОВІ

3.1 Визначення умовно-ефективної дози сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної за гіпоглікемічною активністю у нормоглікемічних щурів за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози

Досліджувані сухі екстракти були отримані з лікарської рослинної сировини вітчизняного походження методом дробної мацерації за допомогою водно-спиртових екстрагентів. Підбір оптимальних екстрагентів здійснювали експериментальним шляхом.

За результатами фітохімічних досліджень та проведеного ОТТГ, для одержання сухих екстрактів нами було обрано водно-спиртові екстрагенти з вмістом етанолу: для стулок квасолі – 60-40 %, для пагонів чорниці – 70-50 %, для листя шовковиці білої – 80-70 %, що забезпечує максимальну екстракцію біологічно активних речовин із лікарської рослинної сировини [14, 19, 56, 109, 196, 205, 315].

Відгонку екстрагенту з рідких спиртово-водних екстрактів здійснювали за допомогою ротаційного випарювача, згущені екстракти висушували у сушильній шафі при температурі не вищій 50 °С.

Сухий екстракт *листя шовковиці білої* (ЕШ) – дуже гігроскопічний порошок чорно-зеленого забарвлення із приємним специфічним запахом, гіркуватого смаку; сухий екстракт *стулок квасолі звичайної* (ЕК) – гігроскопічний порошок оранжево-коричнево забарвлення із специфічним запахом та терпкуватим смаком; сухий екстракт *пагонів чорниці звичайної* (ЕЧ) – гігроскопічний порошок вишнево-коричневого забарвлення із специфічним



запахом та терпкуватим смаком. Для досягнення стабільності сухих екстрактів, а саме – для забезпечення вологостійкості, до екстрактів було додано допоміжні речовини, які дозволені до застосування при виробництві лікарських засобів.

Фітокомпозиція (ФК), що містить вищезазначені сухі екстракти – це гігроскопічний порошок темного коричнево-зеленого забарвлення із приємним специфічним запахом та терпкуватим смаком.

Стандартизацію одержаних сухих екстрактів проводили за показниками, наведеними в таблиці 3.1 [14, 23-27, 109].

Умовно-ефективну дозу сухих екстрактів встановлювали експериментальним шляхом за умов проведення ОТТГ. Результати проведення тесту після введення ЕШ у дозі 50, 75, 100, 150, 200, 250 та 300 мг/кг наведені на табл. 3.2.

Внаслідок «глюкозного навантаження» рівень глюкози в крові ІК зростав на 49,1; 60,4; 48,1; 27,9 % через 30, 60, 90 та 120 хв відповідно від початку експерименту та повертався до вихідного рівня через 180 хв. При введенні усіх доз ЕШ спостерігали достовірне зниження глікемії порівняно з ІК. При застосуванні ЕШ починаючи із дози 100 мг/кг гіпоглікемічний ефект відповідав ефекту рослинного збору «Арфазетин», а саме при визначенні через 30, 60, 90, 120 хв у групі тварин, які приймали ЕШ у дозі 100 мг/кг рівень глюкози був нижчим на 18,9; 23,2; 22,2 та 7,7 % відносно ІК. А починаючи з дози 200 мг/кг при всіх визначеннях гіпоглікемічний ефект у дослідних групах тварин достовірно не відрізнявся від ефекту при прийомі метформіну та достовірно перевищував ефект «Арфазетину», а саме при визначенні через 30, 60, 90, 120 хв у групі тварин, які приймали екстракт у дозі 200 мг/кг глікемія була нижчою на 24,5; 31,4; 25,1 та 11,9 % відносно ІК [50, 53].

Площа під глікемічною кривою (ППГК), розрахована за результатами проведення ОТТГ, у групі тварин, які отримували ЕШ у дозі 100 мг/кг, відповідала групі тварин, які отримували ПП «Арфазетин», а у дозі 200 мг/кг – групі тварин, які отримували метформін.

Таблиця 3.1

## Показники якості сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної

Екстракт	Ідентифікація	Вміст біологічно активних речовин, %
ЕШ	<i>ВЕРХ-профілі гідроксикоричних кислот й агліконового складу флавоноїдів:</i> хлорогенова і ферулова кислоти, кверцетин, кемпферол. <i>ТШХ-профіль поліфенолів:</i> флавоноїди і фенольні кислоти. <i>ВЕРХ-ідентифікація</i> 1-деоксиноіриміцину (DNJ або 1- deохупоїгіміусін, моранолін).	<i>Гідроксикоричні кислоти:</i> хлорогенова кислота – не менше 1,0 % (ВЕРХ). <i>Поліфеноли:</i> не менше 2,5 % (у перерахунку на пірогалол, СФ). <i>Флавоноїди:</i> не менше 2,0 % (у перерахунку на рутин, СФ).
ЕК	<i>ВЕРХ-профіль агліконового складу флавоноїдів:</i> мірицетин, кверцетин, кемпферол. <i>ТШХ-профіль поліфенолів:</i> флавоноїди і фенольні кислоти.	<i>Поліфеноли:</i> не менше 1,4 % (у перерахунку на пірогалол, СФ). <i>Флавоноїди:</i> не менше 0,7 % (у перерахунку на рутин, СФ).
ЕЧ	<i>ВЕРХ-профілі гідроксикоричних кислот й агліконового складу флавоноїдів:</i> хлорогенова, кофейна і ферулова кислоти, мірицетин, кверцетин, кемпферол. <i>ТШХ-профіль поліфенолів:</i> флавоноїди і фенольні кислоти.	<i>Гідроксикоричні кислоти:</i> хлорогенова кислота – не менше 6,0 % (ВЕРХ). <i>Поліфеноли:</i> не менше 17,0 % (у перерахунку на пірогалол, СФ). <i>Флавоноїди:</i> не менше 4,5 % (у перерахунку на рутин, СФ).

Таблиця 3.2

**Результати визначення умовно-ефективної дози сухого екстракту листя шовковиці білої (ЕШ)  
за гіпоглікемічною активністю у нормоглікемічних щурів за умов проведення орального тесту толерантності  
до глюкози ( $M \pm m$ ), n=6**

Група тварин	Концентрація глюкози натще, ммоль/л	Концентрація глюкози після введення глюкози, ммоль/л					ППГК, ммоль/л×хв
		30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв	
ІК	5,33±0,08	7,95±0,12	8,55±0,11	7,90±0,13	6,82±0,13	5,37±0,08	1279,75±122,20
«Арфазетин», 12 мл/кг	5,10±0,10	6,67±0,11*	6,92±0,14*	6,98±0,15*	6,48±0,14	5,03±0,08*	1136,25±142,47
Метформін, 150 мг/кг	5,30±0,08	6,37±0,17*	6,68±0,13*	6,40±0,13*	5,98±0,16*	5,30±0,08	1091,25±154,84
ЕШ, 50 мг/кг	5,30±0,09	7,23±0,15*#@	7,63±0,09*#@	7,32±0,05*#@	6,65±0,12@	5,30±0,07#	1203,25±83,24
ЕШ, 75 мг/кг	5,23±0,10	7,07±0,19*@	7,38±0,20*@	6,92±0,10*@	6,38±0,10*	5,18±0,06	1162,25±160,43
ЕШ, 100 мг/кг	5,20±0,05	6,77±0,09*	7,13±0,07*@	6,55±0,11*#	6,25±0,11*	5,10±0,03*@	1125,75±79,01
ЕШ, 150 мг/кг	5,35±0,06	6,80±0,08*@	7,22±0,08*@	6,63±0,09*	6,27±0,09*	5,35±0,02#	1142,25±85,94
ЕШ, 200 мг/кг	5,23±0,08	6,52±0,08*	6,85±0,09*	6,43±0,07*#	6,07±0,08*#	5,20±0,03	1098,50±83,40
ЕШ, 250 мг/кг	5,18±0,05	6,33±0,11*	6,63±0,11*	6,27±0,07*#	5,97±0,06*#	5,18±0,03	1078,75±84,50
ЕШ, 300 мг/кг	5,25±0,07	6,30±0,12*#	6,57±0,10*	6,35±0,06*#	5,88±0,06*#	5,20±0,05	1076,00±85,08

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
- # – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» ( $p < 0,05$ );
- n – кількість тварин у групі.

Результати проведення ОТТГ після застосування ЕК наведені в табл. 3.3. В усіх дозах ЕК глікемія була достовірно нижчою відносно групи ІК та відповідала активності «Арфазетину» в досліджувані проміжки часу.

Починаючи із дози 75 мг/кг ефект від застосування ФК достовірно не відрізнявся від метформіну, а відносно ІК глікемія була нижчою на 27,3; 34,5; 31,6 та 18,6 % через 30, 60, 90 та 120 хв від початку тесту відповідно.

Результати проведення ОТТГ після застосування ЕК представлені на табл. 3.3. В усіх дозах ЕК глікемія була достовірно нижчою відносно групи ІК та відповідала активності «Арфазетину» в досліджувані проміжки часу. Починаючи із дози 75 мг/кг ефект від застосування ЕК достовірно не відрізнявся від метформіну, а відносно ІК глікемія була нижчою на 27,3; 34,5; 31,6 та 18,6 % через 30, 60, 90 та 120 хв від початку тесту відповідно.

ППГК у групах тварин, які отримували ЕК у дозі 10, 25, 50, 75 та 100 мг/кг, були нижче групи ІК на 9,8 %, 12,5 %, 14,0 %, 16,4 % та 16,8 % відповідно. Уже починаючи із дози 25 мг/кг ЕК, яку отримували тварини відповідних груп, ППГК відповідала групі тварин, які отримували ПП «Арфазетин», а 75 мг/кг та 100 мг/кг ЕК – ППГК відповідали активності ПП метформіну.

При застосуванні ЕЧ, починаючи з дози 25 мг/кг в усі досліджувані проміжки часу, глікемія достовірно відрізнялася від ІК та відповідала активності «Арфазетину». Застосування ЕЧ у дозі 50 мг/кг та вище відповідала активності метформіну, а вище 75 мг/кг достовірно перевищувала активність збору «Арфазетин». Наприклад, ЕЧ у дозі 50 мг/кг стримував зростання глікемії на 26,9; 32,3; 32,2 та 19,0 % відносно групи ІК через 30, 60, 90 та 120 хв відповідно від початку тесту. Результати проведення ОТТГ після застосування ЕЧ наведено у таблиці 3.4.

ППГК, розраховані за результатами проведення ОТТГ, у групі тварин, які отримували ЕЧ у дозі 25 мг/кг, перевищували активність ПП «Арфазетину», а у дозі 100 мг/кг – відповідали активності ПП метформіну.

Таблиця 3.3

**Результати визначення умовно-ефективної дози сухого екстракту стулок квасолі звичайної (ЕК)  
за гіпоглікемічною активністю у нормоглікемічних щурів за умов проведення орального тесту толерантності  
до глюкози ( $M \pm m$ ),  $n=6$**

Група тварин	Концентрація глюкози натще, ммоль/л	Концентрація глюкози після введення глюкози, ммоль/л					ППГК, ммоль/л×хв
		30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв	
ІК	5,22±0,12	7,95±0,20	8,53±0,13	8,12±0,15	7,02±0,09	5,20±0,07	1288,00±140,63
«Арфазетин», 12 мл/кг	5,05±0,09	6,48±0,14*	7,07±0,25*	7,02±0,15*	6,40±0,16*	5,07±0,08	1132,75±171,65
Метформін, 150 мг/кг	5,17±0,10	6,17±0,14*	6,58±0,16*	6,47±0,15*	5,90±0,14*	5,25±0,10	1077,00±149,00
ЕК, 10 мг/кг	5,18±0,14	6,98±0,19* <sup>@</sup>	7,40±0,17* <sup>@</sup>	6,93±0,17*	6,43±0,13* <sup>@</sup>	5,17±0,08	1161,75±183,07
ЕК, 25 мг/кг	5,08±0,13	6,78±0,20* <sup>#@</sup>	7,13±0,20*	6,65±0,13*	6,22±0,14*	5,15±0,11*	1127,50±165,97
ЕК, 50 мг/кг	5,18±0,11	6,60±0,14*	6,98±0,11*	6,43±0,14* <sup>#</sup>	6,08±0,14*	5,20±0,07	1108,00±77,46
ЕК, 75 мг/кг	5,12±0,17	6,38±0,20*	6,60±0,21*	6,33±0,21* <sup>#</sup>	5,92±0,12* <sup>#</sup>	5,15±0,16	1077,00±204,02
ЕК, 100 мг/кг	5,15±0,12	6,35±0,20*	6,58±0,17*	6,27±0,18* <sup>#</sup>	5,88±0,11* <sup>#</sup>	5,12±0,06	1071,50±155,88

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
- # – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» ( $p < 0,05$ );
- n – кількість тварин у групі.

Таблиця 3.4

**Результати визначення умовно-ефективної дози сухого екстракту пагонів чорниці звичайної (ЕЧ)  
за гіпоглікемічною активністю у нормоглікемічних щурів за умов проведення орального тесту толерантності  
до глюкози ( $M \pm m$ ),  $n=6$**

Група тварин	Концентрація глюкози натще, ммоль/л	Концентрація глюкози після введення глюкози, ммоль/л					ППГК, ммоль/л×хв
		30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв	
ІК	5,05±0,14	7,58±0,19	8,10±0,15	7,92±0,11	6,75±0,14	5,07±0,14	1239,50±96,71
«Арфазетин», 12 мл/кг	5,10±0,15	6,65±0,11*	7,02±0,03*	6,98±0,15*	6,42±0,16	5,12±0,18	1138,25±94,15
Метформін, 150 мг/кг	5,08±0,14	6,12±0,27*	6,55±0,12*	6,22±0,06*	5,78±0,17*	5,07±0,08	1055,00±123,19
ЕЧ, 10 мг/кг	5,17±0,13	6,98±0,21@	7,27±0,19*@	6,90±0,16*@	6,38±0,18@	5,15±0,08	1153,75±172,94
ЕЧ, 25 мг/кг	5,10±0,09	6,72±0,28*	6,98±0,23*	6,47±0,17*#	6,20±0,14*@	5,15±0,07	1115,00±184,37
ЕЧ, 50 мг/кг	5,17±0,11	6,38±0,07*	6,63±0,08*#	6,45±0,07*#@	5,93±0,13*#	5,15±0,04	1083,00±62,35
ЕЧ, 75 мг/кг	5,13±0,12	6,23±0,14*#	6,57±0,15*#	6,27±0,09*#	5,85±0,11*#	5,17±0,09	1067,25±81,49
ЕЧ, 100 мг/кг	5,15±0,13	6,20±0,10*#	6,40±0,08*#	6,27±0,08*#	5,80±0,11*#	5,13±0,09	1058,25±90,71

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
- # – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» ( $p < 0,05$ );
- n – кількість тварин у групі.

Отримані результати дослідження підтверджують виражену гіпоглікемічну дію сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та чорниці звичайної, а для подальших досліджень було обрано умовно-ефективні дози для ЕШ – 200 мг/кг, ЕК – 75 мг/кг, ЕЧ – 50 мг/кг.

3.2 Визначення умовно-ефективної дози фітокомпозиції на основі сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної за гіпоглікемічною активністю у нормоглікемічних щурів за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози

Після встановлення умовно-ефективної дози для окремих екстрактів, у таких же співвідношеннях їх було об'єднано у ФК для подальших досліджень.

До складу фітокомпозиції увійшли:

- Сухий екстракт листя шовковиці білої – 4,0 масових частки;
- Сухий екстракт стулок квасолі звичайної – 1,5 масових частки;
- Сухий екстракт пагонів чорниці звичайної – 1,0 масова частка.

Для встановлення умовно-ефективної дози ФК було проведено ОТТГ після профілактичного семиденного введення. Результати дослідження впливу профілактичного семиденного введення фітокомпозиції та референс-препаратів на базальну глікемію наведено у таблиці 3.5.

*Таблиця 3.5*

**Результати визначення рівня глюкози у крові тварин натще на початку дослідження та після семиденного профілактичного введення фітокомпозиції у різних дозах ( $M \pm m$ ),  $n=6$**

Група тварин	Концентрація глюкози натще, ммоль/л	
	Вихідні дані	На 7-й день експерименту
1	2	3
ІК	4,98±0,07	4,85±0,06
«Арфазетин», 12 мл/кг	4,97±0,04	3,92±0,04*

Продовж. табл. 3.5

1	2	3
Метформін, 150 мг/кг	5,02±0,07	3,50±0,06*
ФК, 85 мг/кг	4,73±0,07*#@	3,73±0,09*@
ФК, 125 мг/кг	4,63±0,06*#@	3,52±0,05*#
ФК, 165 мг/кг	4,87±0,10	3,50±0,04*#
ФК, 245 мг/кг	4,90±0,10	3,48±0,09*#
ФК, 325 мг/кг	4,82±0,11	3,38±0,08*#

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» ( $p < 0,05$ );
4. n – кількість тварин у групі.

Враховуючи те, що концентрація глюкози натще у тварин різних груп дещо відрізнялася, для об'єктивної оцінки гіпоглікемічної дії було розраховано відсоток зниження концентрації глюкози у крові тварин натще у порівнянні з вихідним рівнем у кожній групі зокрема (рис. 3.1).

У вказаних групах тварин спостерігається зниження рівня базальної глікемії у порівнянні з вихідними показниками, що свідчить про виражену гіпоглікемічну активність засобів. У групі тварин, які отримували ФК, у дозі 85 мг/кг динаміка рівня глюкози в крові тварин натще була достовірно нижчою від показника контрольної групи на 18,5 %. При збільшенні дози ФК спостерігалась подальша тенденція до зниження рівня глюкози і посилення гіпоглікемічної дії і вже у групі тварин, які отримували ФК у дозі 325 мг/кг, рівень глюкози достовірно знизився на 27,1 % у порівнянні з показником контрольної групи [12].



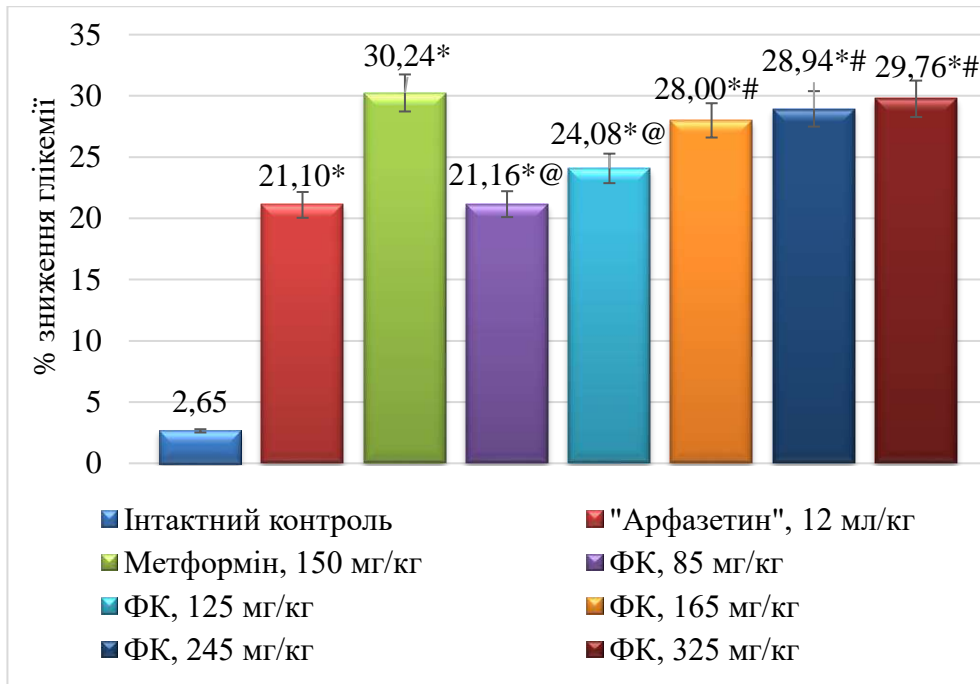


Рис. 3.1 Динаміка рівня глюкози у сироватці крові тварин натще після семиденного профілактичного введення фітокомпозиції у різних дозах

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» ( $p < 0,05$ );
4. Кількість тварин у групі ( $n$ ) = 6.

У дослідних групах, тваринам яких вводили ФК у дозі 85 мг/кг та 125 мг/кг, гіпоглікемічний ефект 7-денного профілактичного введення достовірно не відрізнявся від такого ж ефекту у референс-групі, тварини якої отримували «Арфазетин». Гіпоглікемічна дія ФК у дозі 165 мг/кг, 245 мг/кг, 325 мг/кг була достовірно вищою на 6,9 %, 7,8 % та 8,7 % відповідно у порівнянні із дією «Арфазетину». Базальна глікемія у дослідних групах тварин після 7-денного введення ФК у дозі 165 мг/кг, 245 мг/кг, 325 мг/кг достовірно не відрізнялася від показника референс-групи, яка отримувала «Метформін».

При обробці результатів дослідження гіпоглікемічної дії ФК за умов ОТТГ було враховано те, що концентрація глюкози у крові натще у дослідних групах відрізнялася, тому всі абсолютні значення (табл. 3.6) були переведені у відносні – за 100 % для кожної групи було прийнято концентрацію глюкози в крові її тварин перед проведенням ОТТГ (табл. 3.7).

Внаслідок «глюкозного навантаження» рівень глюкози в крові контрольної групи тварин зростав на 53,3 %, 61,6 %, 54,4 %, 32,5 % через 30, 60, 90, 120 хв відповідно від початку експерименту та повертався до вихідного рівня через 180 хв [12].

При введенні усіх доз ФК спостерігали зниження рівня глюкози в крові тварин у порівнянні з контрольною групою, що підтверджує її виражену гіпоглікемічну активність.

При застосуванні ФК у дозі 85 мг/кг гіпоглікемічна дія достовірно не відрізнялася від дії «Арфазетину» на 30-тій та 60-тій хв, проте на 90-тій та 120-тій хв після «глюкозного навантаження» достовірно перевищувала останню на 9,4 % та 6,8 % відповідно. Ефект зниження рівня глюкози внаслідок профілактичного введення ФК у дозі 125 мг/кг достовірно перевищував ефект «Арфазетину» на 6,1 %, 10,5 % та 12,1 % через 30, 60 та 90 хв відповідно. ППГК, розраховані за результатами проведено ОТТГ, у групах тварин, які отримували ФК у дозі 85 мг/кг та 125 мг/кг, були нижче референс групи, які отримували «Арфазетин» на 8,3 % та 14,9 % відповідно.

Починаючи із дози 165 мг/кг ФК гіпоглікемічний ефект у дослідних групах тварин достовірно не відрізнявся від ефекту «Метформіну» та достовірно перевищував ефект «Арфазетину», а саме: через 30, 60, 90, 120 хв концентрація глюкози в крові тварин, яким вводили ФК у дозі 165 мг/кг була нижчою на 10,3 %, 15,1 %, 16,8 %, 13,8 % відносно «Арфазетину» відповідно [12]. ППГК у групах тварин, які отримували ФК у дозі 165, 245 та 325 мг/кг, відповідали групі тварин, які отримували ПП метформін, та були нижче ППГК групи тварин, які отримували «Арфазетин», приблизно на 18 %.

Таблиця 3.6

**Визначення умовно-ефективної дози фітокомпозиції за гіпоглікемічною активністю після семиденного профілактичного введення у нормоглікемічних щурів за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози ( $M \pm m$ ),  $n=6$**

Група тварин	Концентрація глюкози натще, ммоль/л	Концентрація глюкози після введення глюкози, ммоль/л					ППГК, ммоль/л×хв
		30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв	
ІК	4,85±0,07	7,43±0,14	7,83±0,11	7,48±0,09	6,42±0,09	4,83±0,04	1189,00±89,89
«Арфазетин», 12 мл/кг	3,92±0,04*	5,08±0,05*	5,38±0,06*	5,32±0,05*	4,88±0,05*	3,98±0,04*	871,50±47,79*
Метформін, 150 мг/кг	3,50±0,06*	4,13±0,07*	4,38±0,06*	4,27±0,05*	3,90±0,06*	3,43±0,08*	714,50±58,99*
ФК, 85 мг/кг	3,73±0,09*	4,77±0,06*#@	4,92±0,07*#@	4,72±0,10*#	4,40±0,07*#@	3,77±0,06*#@	799,00±93,43*
ФК, 125 мг/кг	3,52±0,05*#	4,35±0,03*#@	4,47±0,04*#	4,35±0,05*#	4,15±0,06*#@	3,57±0,05*#	741,50±50,16*
ФК, 165 мг/кг	3,50±0,04*#	4,18±0,05*#	4,28±0,03*#	4,17±0,05*#	3,88±0,05*#	3,45±0,04*#	709,75±48,58*#
ФК, 245 мг/кг	3,52±0,06*#	4,20±0,07*#	4,30±0,05*#	4,18±0,03*#	3,97±0,06*#	3,50±0,03*#	716,75±56,02*
ФК, 325 мг/кг	3,45±0,06*#	4,15±0,06*#	4,18±0,04*#@	4,08±0,06*#@	3,93±0,07*#	3,52±0,03*#	706,75±60,20*

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
- # – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» ( $p < 0,05$ );
- n – кількість тварин у групі.

Таблиця 3.7

**Зміна рівня глікемії у нормоглікемічних щурів відносно базального рівня після семиденного профілактичного введення фітокомпозиції у різних дозах за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози ( $M \pm m$ ),  $n=6$**

Група тварин	Концентрація глюкози після введення глюкози, %				
	30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв
ІК	153,34±2,98	161,64±3,00	154,43±2,80	132,48±3,17	99,71±0,96
«Арфазетин», 12 мл/кг	129,87±2,03*	137,56±2,51*	135,86±2,44*	124,76±2,10	101,74±1,26
Метформін, 150 мг/кг	118,15±1,33*	125,32±1,38*	122,01±1,48*	111,63±2,74*	98,26±2,83
ФК, 85 мг/кг	127,88±1,87* <sup>@</sup>	131,87±1,95* <sup>@</sup>	126,42±1,45* <sup>#</sup>	117,99±1,61* <sup>#</sup>	101,02±1,33
ФК, 125 мг/кг	123,76±1,17* <sup>#@</sup>	127,08±1,44* <sup>#</sup>	123,76±1,58* <sup>#</sup>	118,10±2,01*	101,43±0,64
ФК, 165 мг/кг	119,53±0,92* <sup>#</sup>	122,42±1,04* <sup>#</sup>	119,07±1,26* <sup>#</sup>	110,99±1,39* <sup>#</sup>	98,57±0,64
ФК, 245 мг/кг	119,46±0,94* <sup>#</sup>	122,35±1,13* <sup>#</sup>	119,08±1,53* <sup>#</sup>	112,87±1,37* <sup>#</sup>	99,63±1,34
ФК, 325 мг/кг	120,34±0,90* <sup>#</sup>	121,39±1,72* <sup>#</sup>	118,47±1,96* <sup>#</sup>	114,12±2,15* <sup>#</sup>	102,03±1,23

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
- # – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» ( $p < 0,05$ );
- n – кількість тварин у групі.

Зважаючи на те, що досліджувану ФК бажано застосовувати довготривало, а в деяких випадках – хронічно, для уникнення можливих контрінсулінових реакцій, які можуть виникати при перевищенні дози цукрознижуючих засобів [40], раціональним є застосування ФК у дозі 165 мг/кг.

Отже, при подальших фармакологічних дослідженнях ФК на моделях експериментального діабету та метаболічного синдрому у щурів була застосована ця доза.

Після 7-денного профілактичного введення усіх доз ФК у всіх дослідних групах було відмічено зниження рівня глюкози натще порівняно з вихідними показниками. Також, ФК достовірно знижувала рівень глюкози натще у всіх дослідних групах порівняно з показниками контрольної групи. У групі, яким вводили ФК у дозі 85 мг/кг та 125 мг/кг цукрознижувальний ефект після 7-денного введення достовірно не відрізнявся від референс-групи, якій вводили «Арфазетин», а у групах, яким вводили ФК у дозі 165 мг/кг, 245 мг/кг, 325 мг/кг – достовірно перевищував його. Показники дослідних груп після 7-денного введення ФК у дозі 165 мг/кг, 245 мг/кг, 325 мг/кг достовірно не відрізнялися від показників референс-групи, яка отримувала «Метформін».

3.3 Дослідження гіполіпідемічної активності сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної та фітокомпозиції у нормоглікемічних щурів на моделі твінової гіполіпідемії

Після проведення скринінгових досліджень гіпоглікемічної дії та встановлення дозозалежності екстрактів та ФК, наступним етапом було встановлення їх гіполіпідемічної активності.

У результаті дослідження ліпідного спектру крові тварин за умов твінової гіперліпідемії було встановлено, що у тварин групи контрольної патології порівняно з інтактним контролем спостерігалось вірогідне підвищення рівня оцінюваних показників після одноразового

внутрішньоочеревиного введення твін-80. Зокрема, згідно даних, наведених у таблиці 3.8, рівень ЗЛ збільшувався відносно групи інтактного контролю на 24,44 %, рівень ЗХС – на 84,76 %, ХС ЛПВЩ – на 33,85 %, ХС ЛПНЩ – на 195,00 %, ХС ЛПДНЩ – на 140,00 %, ТГ – на 143,18 %. Разом з тим, відсоткова частка ХС ЛПВЩ у ЗХС у групі інтактного контролю складала – 61,90 %, а в групі контрольної патології – 44,84 %, що на 17,06 % менше та свідчить про зниження вмісту ХС ЛПВЩ. В підтвердження цього спостерігалась паралельна індукція показника КА у групі контрольної патології відносно групи ІК на 98,39 % (рис. 3.2) [21, 45, 52].

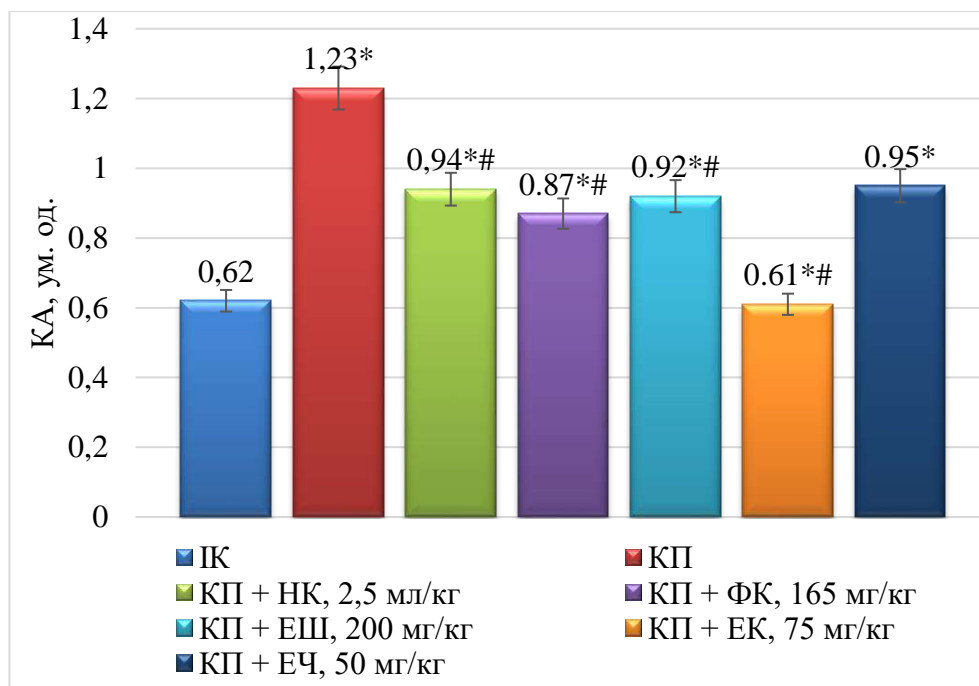


Рис. 3.2 Зміна коефіцієнту атерогенності після десятиденного профілактичного введення сухих екстрактів листа шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної та фітокомпозиції на моделі твінової гіперліпідемії

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала кислоту ніотинову ( $p < 0,05$ );
4. Кількість тварин у групі ( $n$ ) = 6.

Таблиця 3.8

Дослідження впливу сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної та фітокомпозиції на ліпідний спектр крові нормоглікемічних щурів після десятиденного профілактичного введення на моделі твінової гіперліпідемії ( $M \pm m$ ),  $n=6$

Група тварин	Концентрація у сироватці крові					
	ЗЛ, г/л	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
ІК	8,02±0,18	1,05±0,04	0,65±0,03	0,20±0,03	0,20±0,01	0,44±0,02
КП	9,98±0,15*	1,94±0,07*	0,87±0,02*	0,59±0,06*	0,48±0,01*	1,07±0,03*
П + Нікотинова кислота, 2,5 мл/кг	8,84±0,17**	1,32±0,09**	0,68±0,01#	0,29±0,09#	0,35±0,01**	0,78±0,02**
П + ФК, 165 мг/кг	8,41±0,12#	1,29±0,06**	0,69±0,01#	0,30±0,04#	0,31±0,01**@	0,68±0,02**@
П + ЕШ, 200 мг/кг	8,73±0,14**	1,29±0,08**	0,63±0,03#	0,30±0,04#	0,36±0,01**	0,79±0,02**
П + ЕК, 75 мг/кг	8,88±0,14*	1,34±0,07**	0,70±0,02#	0,27±0,07#	0,37±0,01**	0,83±0,02**
П + ЕЧ, 50 мг/кг	8,84±0,14**	1,43±0,06**	0,69±0,14	0,35±0,06**	0,39±0,01#@	0,87±0,14*

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала кислоту нікотинову ( $p < 0,05$ );
4. n – кількість тварин у групі.

Під впливом референс-препарату кислоти нікотинової концентрації ЗЛ, ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА знижувалися на 11,42 %, 31,96 %, 50,85 %, 27,08 % та 23,58 % відповідно відносно показників у групі контрольної патології. І лише концентрації ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ під впливом введення кислоти нікотинової поверталися до норми.

У дослідній групі тварин, які отримували ФК, концентрація ЗЛ, ЗХС та ТГ була нижчою на 15,73 %, 33,51 % та 36,45 % відповідно відносно показників групи контрольної патології та на 4,86 %, 2,27 %, 12,82 % нижчою від показників референс-групи. Разом з тим, ФК нормалізував показники ЗЛ та ХС ЛПВЩ. Щодо фракційного складу холестеролу, то концентрація ХС ЛПВЩ була нижчою на 20,69 % від групи контрольної патології та практично не відрізнялася від показника референс-групи; концентрація ХС ЛПНЩ – на 49,15 % нижчою від групи контрольної патології та достовірно не відрізнявся від показника референс-групи [21].

Щодо гіполіпідемічної активості окремих екстрактів, було встановлено, що ЕШ, ЕК та ЕЧ знижує концентрацію ЗЛ на 87,48 %, 88,98 % та 88,58 %, ЗХС – на 66,50 %, 69,07 % та 73,71 %, ТГ – на 73,83 %, 77,57 %, 81,31 % відповідно відносно групи патології. Щодо фракційного складу холестеролу, то при застосуванні ЕШ, ЕК та ЕЧ концентрація ХС ЛПВЩ становила 48,84 %, 52,24 % та 48,25 % відповідно відносно ЗХС у кожній з груп, що відповідає референс-групі [45, 52].

При визначенні впливу на ліпідний спектр крові основну увагу приділяли визначенню саме КА, що відображає співвідношення між проатерогенними та неатерогенними ліпопротеїдами та є маркером атеросклеротичних уражень. У дослідній групі він був нижчим на 29,27 % відносно показника групи контрольної патології та, що привертає увагу, не був достовірно відмінним від референс-групи. При застосуванні ЕШ, ЕК, ЕЧ коефіцієнт атерогенності був вищим від дослідної групи (ФК) на 20,69 %, 4,60 % та 22,99 % відповідно. Отримані результати можуть слугувати підтвердженням сумарної гіполіпідемічної активності екстрактів у ФК.



Перевагою даного підходу при створенні ФК був не так пошук «конкурента» найсильнішим на сьогоднішній день гіполіпідемічним препаратом, скільки акцентувати увагу на відновленні порушень механізмів регуляції ліпідного обміну природними компонентами ФК, кожен з яких окремо відомий своїми гіпоглікемічними, антиоксидантними та гіполіпідемічними властивостями. Досліджені природні компоненти не мають побічної дії, на відміну від фібрів, статинів та інших відомих на фармацевтичному ринку синтетичних препаратів гіполіпідемічної дії.

3.4 Дослідження гіпоглікемічної активності фітокомпозиції на основі сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної за умов інсулінорезистентності, індукованої введенням дексаметазону

Перед початком моделювання ІР базальна глікемія різних груп достовірно не відрізнялася (табл. 3.9), проте вже після 13-денного введення дексаметазону можна помітити зростання її у групі КП на 27,6 %, а у групі тварин, які отримували «Арфазетин» та метформін – на 12,8 та 6,4 % відповідно.

У групі тварин, які отримували ФК, концентрація глюкози натще зросла на 8,6 %, що достовірно нижче на 19,0 % від групи КП. Проте, згідно сучасних критеріїв діагностики ЦД [96, 108], норма базальної глікемії у венозній крові становить – 4,0-6,1 ммоль/л, що не вказує на розвиток порушень вуглеводного обміну у групах, яким вводили дексаметазон.

Проведення тестів толерантності до вуглеводів дозволяє коректно оцінити терапевтичний ефект сполуки на утилізацію глюкози, що особливо важливо у випадку відсутності помітного впливу на базальний рівень глюкози в крові [40].

**Результати визначення рівня глюкози у крові тварин натще на початку дослідження та після застосування фітокомпозиції за умов інсулінорезистентності, індукованої введенням дексаметазону ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові натще, ммоль/л	
	На початку експерименту	Через добу після останнього введення
ІК (n = 8)	4,71±0,19	4,50±0,15
КП (n = 10)	4,65±0,09	5,91±0,10*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	4,73±0,15	5,32±0,13*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	4,70±0,10	5,00±0,11*#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	4,64±0,10	5,03±0,08*#

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
3. n – кількість тварин у групі.

Відомо, що проба з «глюкозним навантаженням» (ОТТГ) ще з 1999 року розглядається як «золотий стандарт» діагностики не лише ЦД, але й виявлення порушень вуглеводного обміну [3, 127, 138].

Під час виконання ОТТГ було отримано наступні дані, наведені у таблиці 3.10. Під час аналізу отриманих значень було враховано, що згідно літературних джерел перший підйом рівня глюкози після введення навантаження відображає силу рефлекторного подразнення симпатичних нервів, яке виникає при попаданні глюкози в ШКТ.

Таблиця 3.10

**Дослідження антигіперглікемічної активності фітокомпозиції за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози на моделі інсулінорезистентності, індукованої введенням дексаметазону (M±m)**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові натще, ммоль/л	Концентрація глюкози в крові тварин після введення глюкози, ммоль/л					ППГК, ммоль/л×хв
		30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв	
ІК (n = 8)	4,50 ±0,15	6,68 ±0,21	7,03 ±0,18	6,30 ±0,17	5,59 ±0,12	4,44 ±0,08	1052,06 ±216,60
КП (n = 10)	5,91 ±0,10*	10,54 ±0,12*	10,82 ±0,16*	9,82 ±0,10*	8,64 ±0,11*	6,32 ±0,06*	1602,45 ±156,89
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	5,32 ±0,13*#	8,90 ±0,18*#	9,32 ±0,12*#	8,09 ±0,14*#	7,07 ±0,17*#	5,29 ±0,10*#	1345,95 ±196,95
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	5,00 ±0,11*#	7,68 ±0,10*#	7,99 ±0,10*#	7,34 ±0,09*#	6,44 ±0,07*#	5,07 ±0,08*#	1207,20 ±96,58#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	5,03 ±0,08*#	7,90 ±0,17*#@	7,96 ±0,11*#@	7,02 ±0,11*#@	6,41 ±0,13*#@	4,99 ±0,04*#@	1200,00 ±151,06

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
4. \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
5. n – кількість тварин у групі.

У здорових осіб через 15-20 хвилин після прийому глюкози спостерігається збільшення концентрації глюкози в крові, яке досягає свого максимуму до 60 хв, що пов'язано з швидкістю всмоктування вуглеводів (яка визначається, зокрема, станом кишкової стінки) і функцією печінки [127, 138]. Після цього починається падіння рівня глюкози і до 120 хв спостереження концентрація глюкози в крові повинна бути нижче 7,8 ммоль/л (для капілярної крові) та 6,7 ммоль/л (для венозної крові) [96, 108], а через 150-180 хв повинна повертатися до вихідного рівня, або й нижче [107]. Цей відрізок кривої (після 60 хв) носить назву гіпоглікемічної фази та відображає продукцію інсуліну і в основному залежить від функціонального стану парасимпатичної нервової системи та функції підшлункової залози [127, 138].

Враховуючи те, що базальна глікемія перед проведенням тесту достовірно відрізнялася, було розраховано зростання рівня глюкози у відсотках відносно базального рівня кожної з груп (табл. 3.11).

Отже, у групі ІК концентрація глюкози зростала на 48,6, 56,6, 40,4 та 24,6 % через 30, 60, 90 та 120 хв відповідно від показника натще, та поверталася до вихідного рівня до 180 хв. У групі КП рівень глюкози в крові зростав на 78,6, 83,3, 66,5 та 46,5 % через 30, 60, 90 та 120 хв відповідно, та був вищим на 7,1 % на 180 хв відносно базальної глікемії, що достовірно вище показників групи ІК в усіх досліджуваних проміжках часу. Керуючись критеріями діагностики ЦД 2 типу згідно [96], за результатами проведення ОТТГ можна трактувати порушення толерантності до глюкози (предіабет) у групі КП [15, 203].

Введення референс-препарату «Арфазетину» запобігало зростанню глікемії на 10,9, 7,5, 13,7, 13,1 % на 30, 60, 90, 120 хв відносно групи КП та поверталось до вихідного рівня на 180 хв. Проте, аналізуючи абсолютні значення, рівень глікемії на 120 хв був досить високим, що згідно з критеріями діагностики ЦД [96] трактується як порушення толерантності до глюкози (предіабет), тобто ефект цього препарату є недостатнім щоб стримувати розвиток глікемії при стероїдному діабеті.

Таблиця 3.11

**Зміна рівня глікемії відносно базального рівня після застосування фітокомпозиції за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози на моделі інсулінорезистентності, індукованої введенням дексаметазону (M±m)**

Група тварин	Зміна концентрація глюкози в крові тварин після введення глюкози, %				
	30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв
ІК (n = 8)	148,62±2,90	156,62±3,39	140,35±2,50	124,55±1,86	98,98±1,62
КП (n = 10)	178,62±2,27*	183,32±2,49*	166,47±2,40*	146,49±2,51*	107,13±1,42*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	167,69±3,15*#	175,83±3,50*	152,73±3,97*#	133,43±3,99#	99,66±1,62#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	154,27±3,97#	160,49±3,95#	147,50±3,90#	129,19±2,16#	101,57±1,01#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	157,20±3,14#@	158,55±2,95#@	139,79±2,63#@	127,61±2,85#	99,37±1,27#

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
4. n – кількість тварин у групі.

Згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» [96] препаратом першої лінії для лікування хворих на ЦД 2 типу, особливо з надмірною масою тіла є метформін, який залишається найбільш вивченим з точки зору ефективності та безпеки лікарських засобів при монотерапії. За умов проведення ОТТГ у групі тварин, які отримували метформін було отримано такі результати: рівень глікемії через 30, 60, 90, 120 хв був достовірно нижчим на 24,4, 22,8, 19,0, 17,3 % відповідно від показників групи КП та достовірно не відрізнявся від показників групи ІК.

У групі тварин, які отримували ФК, концентрація глюкози була нижчою від показників групи КП на 21,4, 24,8, 26,7, 18,9, 7,8 % через 30, 60, 90, 120 та 180 хв відповідно, що достовірно перевищувало ефект «Арфазетину» на 30, 60, 90 хв, та достовірно не відрізнялося від показників групи ІК та групи тварин, які отримували метформін, в усі досліджувані проміжки часу.

ППГК, розраховані за результатами проведеного ОТТГ, у групі КП збільшилась на 52,3 % відносно групи ІК. Введення референс препаратів «Арфазетин» та метформін зменшували ППГК на 16,0 % та 24,7 % відповідно відносно групи КП. Активність ФК відповідала метформіну та перевищувала активність «Арфазетину» на 10,8 %.

На основі отриманих даних в результаті проведення ОТТГ, було розраховано глікемічні коефіцієнти, які використовуються для трактування глікемічних кривих та наведені на рисунку 3.3.

Аналізуючи коефіцієнти, можна помітити, що у групі КП коефіцієнти Бодуена та Рафальського перевищували норму. Також, було встановлено, що ці ж коефіцієнти перевищували норму і в групі тварин, які отримували «Арфазетин», що свідчить про неадекватну резорбцію глюкози з кишечника та недостатній викид інсуліну у відповідь на «глюкозне навантаження» [127, 138]. Ці ж показники відповідали нормі у групах тварин, які отримували метформін та ФК.

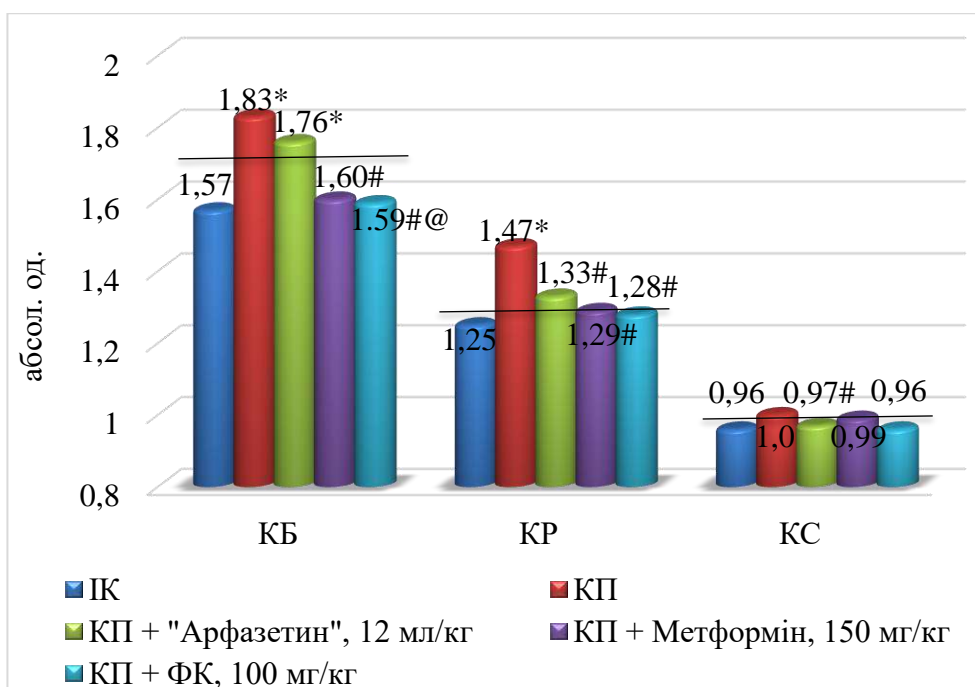


Рис. 3.3 Функціональні глікемічні коефіцієнти, отримані за результатами проведення орального тесту толерантності до глюкози на моделі інсулінорезистентності, індукованої введенням дексаметазону після застосування фітокомпозиції

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
4. Коефіцієнти: КБ – Бодуена; КР – Рафальського; КС – Сокольнікова;
5. — Лінією відмічена верхня межа норми для кожного коефіцієнта;
6. Кількість тварин у групах ( $n$ ) = 10 (окрім групи ІК –  $n$  = 8).

Коефіцієнт Сокольнікова, який віддзеркалює порушення співвідношення між резорбцією та утилізацією глюкози, був практично однаковим, лише у групі тварин, які отримували «Арфазетин» достовірно відрізнявся від групи КР [127, 138]

Короткий інсуліновий тест дозволяє оцінити чутливість як печінки, так і периферичних тканин до дії інсуліну, враховуючи гальмування продукції

глюкози в печінці та підвищення утилізації глюкози м'язами внаслідок ефекту гормону [40]. У результаті проведення тесту (табл. 3.12) виявлено достовірне зниження чутливості до інсуліну на 23,0% у групі КП відносно групи ІК, що підтверджує розвиток ІР. У групах тварин, які отримували «Арфазетин» та метформін, чутливість до інсуліну достовірно збільшилась на 8,2 та 11,4 % відповідно відносно групи КП [15].

Таблиця 3.12

**Вплив фітокомпозиції на чутливість до інсуліну за умов короткого інсулінового тесту на моделі інсулінорезистентності, індукованої введенням дексаметазону ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові тварин, ммоль/л		Коефіцієнт чутливості до інсуліну, %
	Натще	Через 30 хв після введення інсуліну	
ІК (n = 8)	4,78±0,08	2,26±0,07	52,47±1,94
КП (n = 10)	5,98±0,08*	4,21±0,16*	29,51±2,75*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	5,23±0,10*#	3,25±0,09*#	37,73±1,87*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	5,36±0,11*#	3,17±0,18*#	40,87±3,20*#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	5,12±0,09*#	2,77±0,11*#@	45,66±2,62#@

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
4. n – кількість тварин у групі.



Коефіцієнт чутливості до інсуліну у групі тварин, які отримували ФК, становив 45,7 %, що на 16,2 % вище групи КП, достовірно перевищує показник групи тварин, які отримували «Арфазетин», та статистично не відрізнявся від групи тварин, які отримували метформін та ІК. Це свідчить про гальмування розвитку ІР під впливом ФК на рівні ефекту препарату «Метформін» та про переваги ФК над ПП «Арфазетин».

Останнім етапом досліджень було вивчення впливу ФК на розвиток адреналінової гіперглікемії, яка полягає в активації під його впливом глікогенолізу в печінці. Ступінь і швидкість підйому глікемічної кривої після ін'єкції адреналіну певною мірою характеризують стан вуглеводних резервів в організмі й можуть бути використані в якості показника порушення вуглеводного обміну [40, 65]. Результати проведення адреналінового тесту наведені у таблиці 3.13. Враховуючи те, що базальна глікемія перед проведенням тесту достовірно відрізнялася, було також розраховано зростання рівня глюкози у відсотках відносно базального рівня кожної з груп [15].

Концентрація глюкози в крові у групі ІК зростала на 46,8 та 81,7 % через 30 та 90 хв після введення адреналіну відносно базальної глікемії. У групі КП було відмічено статистично більше зростання глікемії порівняно з ІК на 50,3 та 75,9 %, що свідчить про значне збільшення чутливості до стимулювальної дії адреналіну на процеси глюконеогенезу за умов індукованої ІР та в котрий раз підтверджує сформовані глибокі відхилення в обміні вуглеводів під впливом введення дексаметазону [32].

У групі тварин, які отримували «Арфазетин», глікемія була достовірно нижчою на 31,5 та 61,6 % через 30 та 90 хв відповідно від початку проведення адреналінового тесту, а на 90 хв відповідала ІК. У групі тварин, які отримували метформін, рівень глікемії був достовірно нижчим від групи КП на 61,4, 98,3 % та на 11,1, 22,4 % від групи ІК через 30 та 90 хв відповідно після введення адреналіну.

Досліджувана ФК стримувала розвиток глікемії на 42,9, 70,2 % через 30 та 90 хв відповідно відносно групи КП, що відповідає показникам ІК та групи тварин, які отримували «Арфазетин», проте цього зниження недостатньо, щоб перевершити ефект «Метформіну» [15].

Таблиця 3.13

**Дослідження впливу фітокомпозиції на рівень глікемії за умов проведення адреналінового тесту на моделі інсулінорезистентності, індукованої введенням дексаметазону ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові тварин, ммоль/л		
	Натще	Через 30 хв після введення адреналіну	Через 90 хв після введення адреналіну
ІК (n = 8)	4,41±0,09	6,46±0,13	8,00±0,15
КП (n = 10)	5,63±0,11*	11,07±0,17*	14,48±0,25*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	5,47±0,07*	9,05±0,25*#	10,71±0,36*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	5,05±0,09*#	6,87±0,30#	8,03±0,16#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	5,19±0,08*#@	7,98±0,20*#@	9,73±0,26*#@

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
4. \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» ( $p < 0,05$ );
5. n – кількість тварин у групі.

### 3.5 Вивчення гострої токсичності сухих екстрактів листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної, пагонів чорниці звичайної та фітокомпозиції

При дослідженні нових лікарських засобів обов'язковим є вивчення гострої токсичності, а саме середньолетальної дози ( $LD_{50}$ ). Це дозволяє оцінити ступінь токсичності препарату, широту його терапевтичної дії і співвідношення шкідливість/нешкідливість за умов застосування препарату в дозах, що у декілька десятків та сотень разів перевищують терапевтичну.

Проведені дослідження показали, що після внутрішньошлункового введення ЕШ, ЕК, ЕЧ та ФК у дозі 5000 мг/кг, ознак інтоксикації у щурів обох статей не виявлено: тварини були активними, реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовиділення та дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали, у всіх тварин зроста загальна маса тіла. Загибелі тварин впродовж всього періоду спостереження не зареєстровано [54].

#### ***Висновки до розділу 3:***

1. Умовно-ефективна доза за гіпоглікемічною дією сухих екстрактів листя шовковиці білої – 200 мг/кг, стулок квасолі звичайної – 75 мг/кг, пагонів чорниці звичайної – 50 мг/кг, фітокомпозиція на їх основі - 165 мг/кг (100 мг/кг із розрахунку на сухий екстракт листя шовковиці білої).

2. Фітокомпозиція виявляє корегуючий вплив на ліпідний спектр крові тварин із твіною гіперліпідемією. Профілактичне введення фітокомпозиції достовірно ( $p < 0,05$ ) знижувало концентрацію загальних ліпідів на 15,73 %, загальний холестерол на 33,51 % та триацилгліцероли на 36,45 % відносно контрольної патології. Виявлено й позитивні зміни у фракційному складі холестеролу: достовірно ( $p < 0,05$ ) зростання ХС ЛПВЩ на 20,69 %, ХС ЛПНЩ на 49,15 % відносно групи контрольної патології. Вказані зміни відобразились і на коефіцієнті атерогенності, який знижувався на 29,27 %.

3. Профілактичне застосування фітокомпозиції на моделі дексаметазонової інсулінорезистентності запобігало зростанню базальної глікемії та глікемічної кривої при аліментарній глікемії та після введення адреналіну, збільшувало чутливість до інсуліну.

4. Встановлено, що згідно класифікації К.К. Сидорова досліджувані сухі екстракти та ФК належать до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг).

***Наукові праці, що опубліковані за матеріалами розділу:***

1. Вивчення складу флавоноїдів і гіпоглікемічної дії сухих екстрактів стулок квасолі / Л.В. Вронська, А.І. Дуб, І.М. Кліщ, А.Є. Демид. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. №2. С. 62–69.

2. Вплив нової фітокомпозиції на спектр ліпідів крові на моделі гіперліпідемії в щурів / А.І. Дуб, І.М. Кліщ, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин. *Фармакологія і лікарська токсикологія*. 2018. № 4-5. С. 32-37.

3. Вивчення гіпоглікемічної дії фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці / А.І. Дуб, І.М. Кліщ, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин. *Медична і клінічна хімія*. 2018. № 3. С. 43-49.

4. Dub, A. I., Klishch, I. M., Vronska, L. V., & Stechyshyn, I. P. Study of the specific activity of the phytocomposition on the dexamethasone-induced insulin resistance. *Medical and Clinical Chemistry*. 2021. Vol. 2. P. 5-14.

5. Вронська Л.В., Дуб А.І., Грошовий Т.А., Кліщ І.М., Демид А.Є. Спосіб одержання сухого екстракту стулок квасолі звичайної з гіпоглікемічною дією: пат. 130960 Україна, МПК А61К 36/48 (2006.01), А61К 9/14 (2006.01), А61Р 3/10 (2006.01). № а 2018 06542; заявл. 11.06.2018; опубл. 10.01.2019, Бюл. № 1.

6. Дуб А. І., Вронська Л. В., Кліщ І. М. Дослідження впливу екстрагенту на гіпоглікемічну дію екстракту листя шовковиці білої. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнародною участю,

м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 року. Тернопіль, 2016. С. 330–331.

7. Dub A., Vronska L., Klishch I. Comparative study of hypoglycemic activity of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) shells dry extracts. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 5-th International conference and workshop, Lublin, 21-24 June 2017. Lublin, 2017. P. 68.

8. Study of biologically active substances of white mulberry leaves and their extracts / L. Vronska, A. Demyd, A. Dub, T. Hroshovyi, I. Klishch. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 5-th International conference and workshop, Lublin, 21-24 June 2017. Lublin, 2017. P. 167.

9. Дуб А.І., Стечишин І.П. Дослідження гострої токсичності сухого екстракту листя шовковиці білої (*Morus alba* L.). *Bukovinian International Medical Congress «BIMCO 2018»*: збірник матеріалів міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, м. Чернівці, 4-6 квітня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 409.

10. Дуб А.І., Стечишин І.П. Вивчення гіполіпідемічної активності сухого екстракту шовковиці білої. *XXII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*: збірник матеріалів доповідей, м. Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 185-186.

11. Дуб А.И. Изучение активности сухого экстракта побегов черники обыкновенной на модели твиновой гиперлипидемии. *Актуальные проблемы современной медицины*: матер. 72-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием, Самарканд, 11-12 мая 2018 г. Самарканд, 2018. С. 313.

12. Дуб А.І., Стечишин І.П. Вивчення дозозалежності сухого екстракту листя шовковиці білої. *XVII Конгрес світової федерації українських лікарських товариств*: матер. міжнар. наук. Конгресу, м. Тернопіль, 20-22 вересня 2018 р., Тернопіль, 2018. С. 235.

13. Дуб А.І. Особливості гіпоглікемічної дії фітозасобу на основі сухого екстракту листя шовковиці білої залежно від дози. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*:

матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 265-266.

14. Dub A. Investigation the effect of the hypoglycemic herbal remedy, that contains extracts of the white mulberry, common bean and blueberry on the experimental model of insulin resistance. *Annual young medical scientists conference 2018: abstracts book of IV International conference of students and young scientists*, Kyiv, 23-25 November 2018. Kyiv, 2018. P. 129–130.

15. Development of analysis methods of the bilberry shoots dry extract and researching of its hypoglycemic activity / L. Vronska, A. Dub, A. Demyd, T. Hroshovyi, I. Kernychna. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 6-th International conference and workshop, Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019. Lublin-Naleczow, 2019. P. 120-121.

16. Вплив концентрації етанолу в екстрагенті на флавоноїдний профіль витягу із листя шовковиці білої і його цукрознижувальну дію / Л.В. Вронська, А.І. Дуб, А.Є. Демид, Т.А. Грошовий, І.М. Кліщ. *Фармацевтичний часопис*. 2020. №1. С. 5–13.

## РОЗДІЛ 4

**ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ,  
ВИКЛИКАНОГО ВИСОКОФРУКТОЗНОЮ ДІЄТОЮ**

4.1 Дослідження гіпоглікемічної активності фітокомпозиції за умов метаболічного синдрому

Після 6 тижнів вживання розчину фруктози замість питної води базальна глікемія тварин усіх груп, окрім ІК, зростала на 15-16 % відносно вихідного рівня (до моделювання МС), проте достовірної різниці від групи ІК не спостерігалось (табл. 4.1).

*Таблиця 4.1*

**Вплив фітокомпозиції на базальну глікемію у тварин із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою (M±m)**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові натще, ммоль/л		
	До початку дієти	Через 6 тижнів	Через 10 тижнів
ІК (n = 8)	4,96±0,22	5,18±0,12	5,13±0,13
КП (n = 10)	4,86±0,15	5,62±0,21	5,69±0,12*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	4,95±0,17	5,69±0,28	5,61±0,14*
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	4,82±0,15	5,59±0,25	5,11±0,08#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	5,01±0,13	5,78±0,25*	5,46±0,10\$

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
- # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
- \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
- n – кількість тварин у групі.

Також, за результатами ОТТГ (табл. 4.2) було підтверджено значні порушення у вуглеводному обміні цих груп, а саме: на 30 хв після «глюкозного навантаження» глікемія зростала на 78-82 %, на 60 хв – на 91-95 %, на 90 хв – 64-68 %, на 120 хв – на 41-46 % та не поверталась до вихідного рівня через 180 хв [49]. ППГК збільшувались на 35-38 % відносно групи ІК.

При обрахунку функціональних глікемічних коефіцієнтів (рис. 4.1) також було виявлено, що вони достовірно перевищують нормальні значення (групи ІК) для коефіцієнта Бодуена – приблизно на 22-23 %, для коефіцієнта Рафальського – на 34-38 %. Коефіцієнт Сокольнікова достовірно не відрізнявся у різних груп.

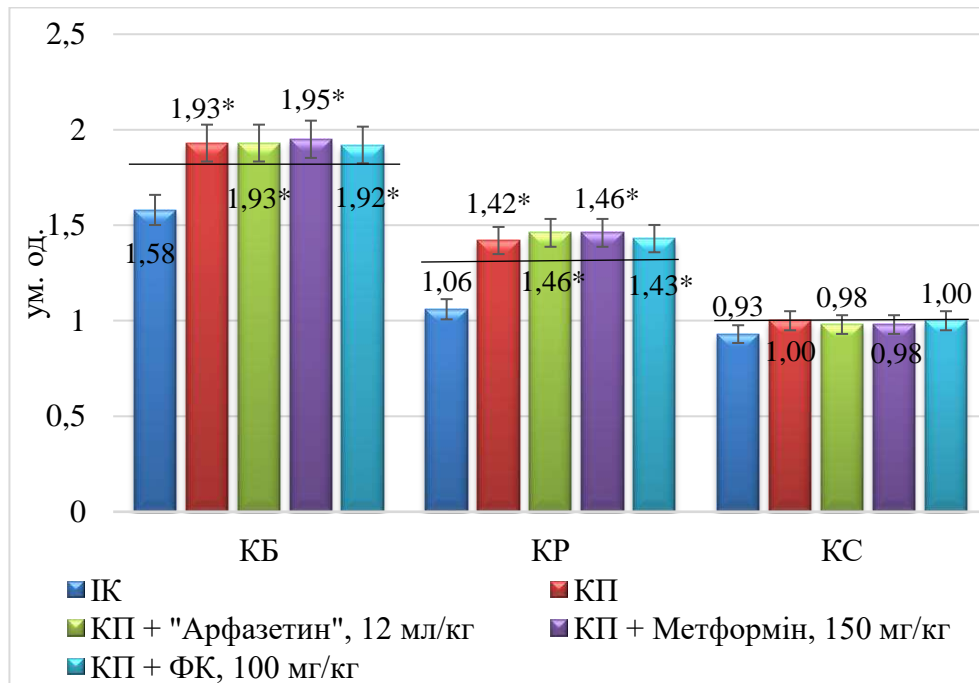


Рис. 4.1 Функціональні глікемічні коефіцієнти, отримані за результатами проведення орального тесту толерантності до глюкози після 6 тижнів моделювання метаболічного синдрому

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
- Лінією відмічена верхня межа норми для кожного коефіцієнта;
- Коефіцієнти: КБ – Бодуена; КР – Рафальського; КС – Сокольнікова;
- Кількість тварин у групах ( $n$ ) = 10 (окрім групи ІК –  $n = 8$ ).



Таблиця 4.2

**Дослідження зміни рівня глікемії після 6 тижнів високофруктозної дієти за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози (M±m)**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові натще, ммоль/л	Концентрація глюкози в крові тварин після введення глюкози, ммоль/л					ППГК, ммоль/л×хв
		30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв	
ІК (n = 8)	5,18±0,12	7,28±0,21	8,13±0,29	6,68±0,22	5,49±0,24	5,23±0,20	1143,56±250,33
КП (n = 10)	5,62±0,21	10,17±0,22*	10,75±0,25*	9,24±0,28*	7,93±0,23*	6,74±0,20*	1548,15±320,35
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	5,69±0,28	10,08±0,23*	10,76±0,22*	9,22±0,25*	8,11±0,16*	6,71±0,22*	1553,40±218,57
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	5,59±0,25	9,89±0,31*	10,78±0,26*	9,30±0,22*	8,09±0,26*	6,66±0,17*	1546,80±261,97
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	5,78±0,25*	10,35±0,25*	10,94±0,25*	9,39±0,24*	8,15±0,24*	6,89±0,18*	1580,55±299,11

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
- n – кількість тварин у групі.

Після проведення ОТТГ, було розпочато введення засобів корекції та через 4 тижні зроблено повторний тест, який продемонстрував позитивну динаміку вуглеводних змін. Базальна глікемія в групі ІК та КП залишалась практично на такому ж рівні, як і на 6-му тижні від початку експерименту. Застосування референс-препаратів та ФК знижувало базальну глікемію на 1,4; 8,6; та 5,5 % порівняно з 6 тижнем експерименту у кожній з груп (табл. 4.1).

Після «глюкозного навантаження» глікемія в групі КП зростала на 78,7; 94,8; 67,8; 40,9 та 18,3 % через 30, 60, 90, 120 та 180 хв відповідно (табл. 4.3). Застосування референс-препаратів достовірно запобігало зростанню глікемії, а саме: «Арфазетин» на 10,8; 15,3; 12,7; 9,4 та 13,9 %, а метформін – на 22,9; 26,8; 23,7; 22,7 та 24,4 % через 30, 60, 90, 120 та 180 хв відповідно у порівнянні з групою КП. Застосування ФК перевищувало ефект «Арфазетину», проте не досягало ефекту метформіну – через 30, 60, 90, 120 та 180 хв глікемія була нижче групи КП на 20,7; 25,4; 17,6; 15,5 та 16,8 % [49].

ППГК, розраховані за результатами проведеного ОТТГ, у групах тварин, які отримували референс препарати «Арфазетин» та метформін, були нижче групи КП на 11,7 та 23,3 % відповідно. ППГК у групі тварин, які отримували ФК, становила 1225,80 ммоль/л×хв, що на 18,5 % менше групи КП та на 7,8 % відносно групи «Арфазетину».

Ці зміни зумовили і зниження функціональних глікемічних коефіцієнтів (рис. 4.2), які не перевищували нормальні значення.

Наступним дослідженням було проведення адреналінового тесту, який дозволяє оцінити стан вуглеводних резервів у організмі. Результати наведені у табл. 4.4. У групі КП глікемія зростала на 83,6 та 115,8 % через 30 та 90 хв від початку тесту, що достовірно перевищує показники групи ІК на 23,1 та 16,9 %. Застосування референс-препаратів та ФК запобігало зростанню глікемії через 30 хв на 4,5; 17,6 та 13,8 %, через 90 хв – на 7,4; 12,7 та 10,9 % відповідно відносно групи КП.

Таблиця 4.3

**Дослідження антигіперглікемічної активності фітокомпозиції за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози на моделі метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою (M±m)**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові натще, ммоль/л	Концентрація глюкози в крові тварин після введення глюкози, ммоль/л					ППГК, ммоль/л×хв
		30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв	
ІК (n = 8)	5,13±0,13	7,38±0,25	7,85±0,19	6,63±0,17	5,69±0,11	5,08±0,09	1140,56 ±193,33
КП (n = 10)	5,69±0,12*	10,13±0,15*	11,04±0,21*	9,51±0,18*	7,99±0,14*	6,71±0,19*	1566,60 ±203,60
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	5,61±0,14*	9,04±0,18*#	9,35±0,14*#	8,30±0,19*#	7,24±0,23*#	5,78±0,14*#	1384,05 ±249,59
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	5,11±0,08#	7,81±0,16#	8,08±0,18#	7,26±0,18*#	6,18±0,15*#	5,07±0,13#	1201,35 ±209,12
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	5,46±0,10\$	8,03±0,14*#@	8,24±0,15#@	7,84±0,13*#\$	6,75±0,16*#\$	5,58±0,12*#\$	1276,35 ±173,82

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
4. \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
5. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 4.4

**Дослідження впливу фітокомпозиції на рівень глікемії за умов проведення адреналінового тесту на моделі метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою (M±m)**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові тварин, ммоль/л		
	Натще	Через 30 хв після введення адреналіну	Через 90 хв після введення адреналіну
ІК (n = 8)	5,08±0,12	7,56±0,20	9,35±0,24
КП (n = 10)	5,70±0,14*	10,40±0,18*	12,23±0,17*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	5,62±0,14*	9,81±0,20*#	11,18±0,22*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	5,09±0,11#	7,67±0,15#	9,56±0,18#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	5,45±0,13\$	8,61±0,20*#@	10,44±0,20*#@

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
4. \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
5. n – кількість тварин у групі.

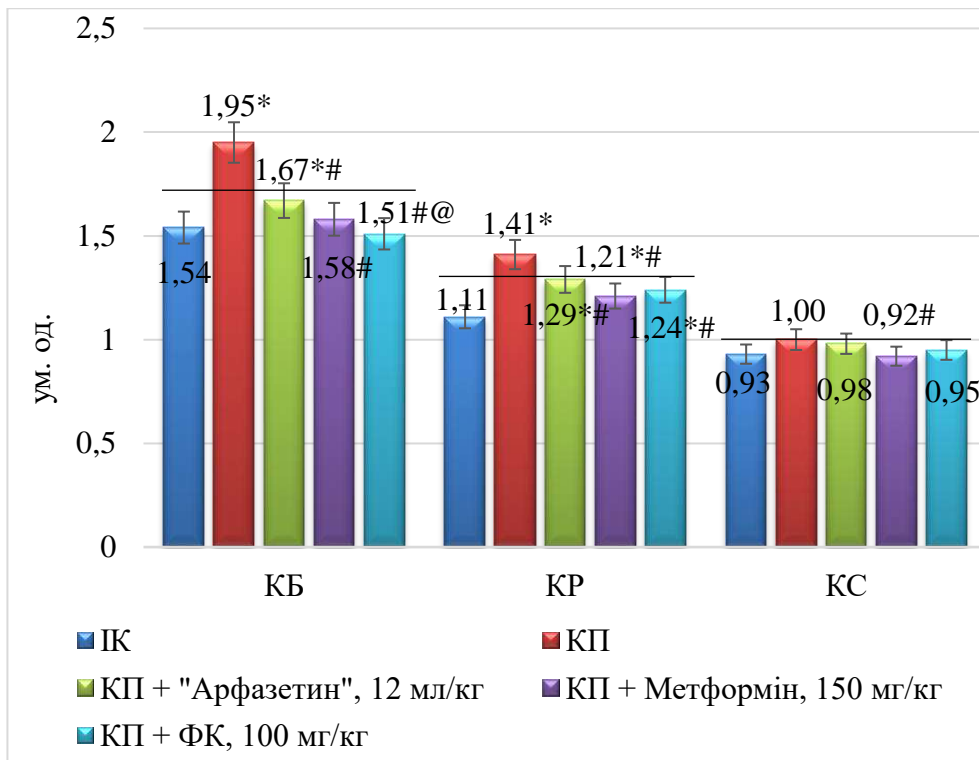


Рис. 4.2 Функціональні глікемічні коефіцієнти, отримані за результатами проведення орального тесту толерантності до глюкози, після застосування фітокомпозиції

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
- # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
- Коефіцієнти: КБ – Бодуена; КР – Рафальського; КС – Сокольнікова;
- Лінією відмічена верхня межа норми для кожного коефіцієнта;
- Кількість тварин у групах ( $n$ ) = 10 (окрім групи ІК –  $n$  = 8).

При проведенні короткого інсулінового тесту (табл. 4.5) було встановлено суттєве зниження чутливості до інсуліну: у групі КП – через 30 хв від початку тесту концентрація глюкози знизилась лише на 19,7 %, що на 27,4 % менше від групи ІК. При застосуванні референс-препаратів коефіцієнт чутливості до інсуліну зростав та становив 31,9 та 41,2 % відповідно.

Таблиця 4.5

**Вплив фітокомпозиції на чутливість до інсуліну за умов короткого інсулінового тесту на моделі метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою (M±m)**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові тварин, ммоль/л		Коефіцієнт чутливості до інсуліну, %
	Натще	Через 30 хв після введення інсуліну	
ІК (n = 8)	5,15±0,11	2,73±0,16	47,10±2,80
КП (n = 10)	5,71±0,10*	4,59±0,15*	19,67±2,03*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	5,65±0,14*	3,84±0,15*#	31,93±2,40*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	5,14±0,12#	3,03±0,14#	41,15±2,06#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	5,47±0,13	3,34±0,11*#@	38,61±2,55*#

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
  2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
  3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
- n – кількість тварин у групі.

Застосування ФК перевищувало активність «Арфазетину» та відповідав активності метформіну. Такі зміни свідчать про відновлення чутливості до інсуліну [55].

#### 4.2 Вивчення впливу фітокомпозиції на ліпідний спектр крові за умов метаболічного синдрому

Після моделювання МС у групі КП була відмічена гіперліпідемія з вираженою тригліцеридемією (табл. 4.6): ЗЛ зростали на 34,0 %, ЗХС – на 76,1 %, ТГ – на 125,6 % у порівнянні з групою ІК.

Фракційний склад холестеролу також значно змінився в бік збільшення його проатерогенних фракцій: ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ достовірно зростали на 196,2 % та 131,6 % відносно групи ІК. Рівень ХС ЛПВЩ достовірно не відрізнявся між групами, проте у групі КП він становив всього 37,0 % від рівня ЗХС, що на 21,7 % менше від групи ІК. Дані зміни призводили до зростання КА, що становив 1,75 ум.од., що в 2,3 рази перевищує значення групи ІК [51].

Застосування ПП «Арфазетину» достовірно запобігало зростанню ЗЛ, ЗХС та ТГ на 12,6; 21,4 та 22,7 %, метформіну – на 13,8; 24,5 та 27,8 %, ФК – на 20,1; 28,6 та 35,1 % відповідно відносно групи КП.

Щодо фракційного складу, ХС ЛПВЩ у групі тварин, які отримували «Арфазетин», становив – 43,7 %, метформін – 47,6 %, ФК – 51,8 %, ХС ЛПНЩ – 33,8; 30,3; 27,7 %, ХС ЛПДНЩ – 22,5; 22,1; 20,4 % відповідно від ЗХС у кожній з груп [51]. Відповідно змінювався і КА (рис. 4.3) для кожної з груп та становив – 1,36; 1,14 та 1,01 відповідно, що вказує на те, що корегуючий вплив ФК на ліпідний спектр крові переважає активність референс-препаратів та наближає досліджувані показники до нормальних значень [48, 245].

Таблиця 4.6

**Дослідження впливу фітокомпозиції на ліпідний спектр крові у тварин на моделі метаболічного синдрому,  
індукованого високофруктозною дієтою (M±m)**

Група тварин	Концентрація у сироватці крові					
	ЗЛ, г/л	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
ІК (n = 8)	8,15±0,31	1,09±0,09	0,64±0,06	0,26±0,05	0,19±0,03	0,43±0,06
КП (n = 10)	10,92±0,29*	1,92±0,15*	0,71±0,05	0,77±0,08*	0,44±0,04*	0,97±0,09*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	9,54±0,24*#	1,51±0,09*#	0,66±0,05	0,51±0,07*#	0,34±0,03*	0,75±0,07*
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	9,41±0,28*#	1,45±0,09*#	0,69±0,06	0,44±0,05*#	0,32±0,01*#	0,70±0,03*#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	8,73±0,25#@	1,37±0,06*#	0,71±0,05	0,38±0,05#	0,28±0,03*#	0,63±0,06*#

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
4. n – кількість тварин у групі.



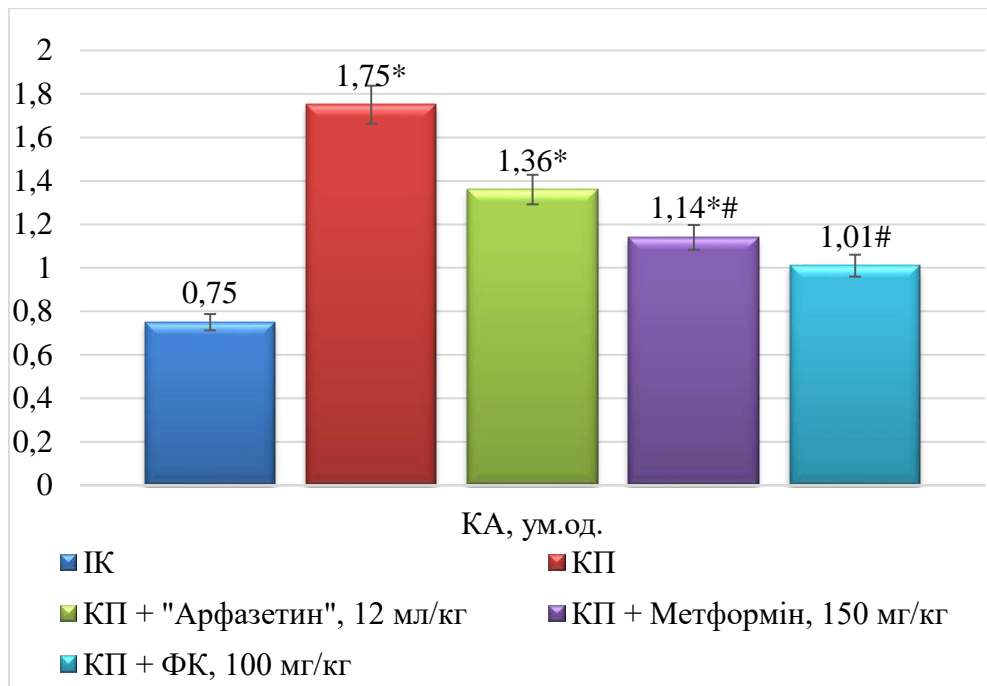


Рис. 4.3 Зміна коефіцієнту атерогенності після застосування фітокомпозиції на моделі метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
3. Кількість тварин у групах ( $n$ ) = 10 (окрім групи ІК –  $n$  = 8).

#### 4.3 Дослідження впливу фітокомпозиції на стан печінки за умов метаболічного синдрому

Функціональний стан печінки після моделювання МС та його корекції оцінювали за активністю аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АЛАТ) та лужної фосфатази (ЛФ) (табл. 4.7). Нами було встановлено, що в групі КП достовірно зростала активність АсАТ на 23,3 %, АЛАТ – на 55,2 % порівняно з групою інтактного контролю, проте активність ЛФ достовірно не відрізнялась між усіма групами. Дане зростання може свідчити про розвиток порушень в роботі печінки – цитоліз гепатоцитів [46].

**Вплив фітокомпозиції на маркерні показники цитолізу та холестазу на моделі метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою (M±m)**

Група тварин	Концентрація в сироватці крові		
	АсАТ, мкмоль/ л×год	АлАТ, мкмоль/ л×год	ЛФ, мккат/л
ІК (n = 8)	0,82±0,07	0,96±0,05	2,03±0,10
КП (n = 10)	1,01±0,05*	1,49±0,12*	2,19±0,12
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	0,95±0,07	1,19±0,08*	2,11±0,12
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	0,93±0,07	1,36±0,09*	2,07±0,10
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	0,92±0,05	1,13±0,08#	2,08±0,11

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
  2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
- n – кількість тварин у групі.

У групі тварин, яким проводилась корекція референс-препаратом «Арфазетин», активність АсАТ була нижчою на 5,9 %, АлАТ – на 20,1 % порівняно з групою КП. У референс-групі тварин, які отримували метформін, активність АсАТ була нижчою на 7,9 %, АлАТ – на 8,7 % порівняно з групою КП.

Щодо групи тварин, яким проводилась корекція ФК, було отримано наступні результати: активність АсАТ була нижчою на 8,9 %, АлАТ – на 24,2 % порівняно з групою КП, що відповідає ефективності референс-препаратів [46].

При визначенні ЗБ достовірної різниці між групами не спостерігалось, хоча у групі КП відбувалось наростання рівня ендогенної інтоксикації, про що свідчить достовірне зростання МСМ, які, за даними літератури [19], є продуктами білкового катаболізму (табл. 4.8): МСМ<sub>1</sub> – на 63,0 %, МСМ<sub>2</sub> – на 90,3 % у порівнянні з групою ІК. Причиною їх накопичення у сироватці крові при збереженні нормального рівня гломерулярної фільтрації є підсилене їх утворення за рахунок появи великої кількості афізіологічних метаболітів. Вважається, що ендотоксемія розвивається при багатьох патологічних процесах, пов'язаних з підвищеним катаболізмом або блокадою детоксикаційних систем організму [44].

Таблиця 4.8

**Вплив фітокомпозиції на показники загальної інтоксикації  
на моделі метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною  
дієтою (M±m)**

Група тварин	Концентрація в сироватці крові		
	МСМ <sub>1</sub> , ум.од.	МСМ <sub>2</sub> , ум.од.	ЗБ, г/л
ІК (n = 8)	0,46±0,04	0,31±0,03	72,13±3,66
КП (n = 10)	0,75±0,09*	0,59±0,08*	67,20±4,43
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	0,62±0,07	0,37±0,05#	70,10±5,07
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	0,65±0,06*	0,45±0,04*	71,20±4,84
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	0,51±0,05#	0,35±0,04#	73,40±3,92

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
  2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
- n – кількість тварин у групі.

Застосування референс-препаратів запобігало зростанню інтоксикації у порівнянні з групою КП: МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub> – на 17,3 %, 37,3 % у групі тварин, які отримували «Арфазетин», та на 13,3 % та 23,7 % у групі тварин, які отримували метформін, відповідно. Застосування ФК також давало позитивний вплив, що перевищував активність референс-препаратів: зниження МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub> на 17,7 %, 5,4 % відносно групи тварин, які отримували «Арфазетин», та на 21,5 % та 22,2 % відносно групи тварин, які отримували метформін, відповідно [44].

#### 4.4 Вивчення впливу фітокомпозиції на показники антиоксидантного захисту за умов метаболічного синдрому

При дослідженні у сироватці крові стану антиоксидантної системи (табл. 4.9) було встановлено, що у групі КП активність СОД та КАТ знижувалась на 29,3 та 46,7 % відповідно відносно групи ІК, а концентрація ВГ знижувалась на 21,5 %, що може свідчити про виснаження антиоксидантного захисту. При введенні засобів корекції його активність відновлювалась, а саме: у групі тварин, які отримували «Арфазетин», метформін та ФК, активність СОД збільшилась на 23,0; 16,1 та 36,4 %, КАТ – на 42,7; 55,6 та 59,6 %, концентрація ВГ збільшилась на 11,3; 8,1 та 17,7 % відповідно відносно групи КП [47].

При дослідженні гомогенату печінки у групі КП активність СОД знижувалась на 21,6 %, концентрація ВГ – на 47,0 %, хоча активність КАТ зростала – 19,1 % у порівнянні з групою ІК. Референс-препарати та ФК чинили позитивний вплив на антиоксидантну систему – після їх застосування активність СОД зростала на 5,9; 6,9 та 21,2 %, КАТ – на 42,7; 55,6 та 59,6 %, концентрація ВГ – на 33,6; 42,1 та 54,2 %.

При розрахунку співвідношення СОД / КАТ у сироватці крові, було встановлено, що у групі КП цей коефіцієнт на 37,1 % вищий від групи ІК. Таке зростання може свідчити про внутрішній дисбаланс ферментативної АОС

Таблиця 4.9

**Вплив фітокомпозиції на показники антиоксидантного захисту у сироватці крові та гомогенаті печінки на моделі метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою (M±m)**

Група тварин	СОД, ум.од./л	КАТ, мкат/л	ВГ, ммоль/л	СОД/КАТ, ум.од.
	<i>У сироватці крові</i>			
ІК (n = 8)	3,07±0,14	3,21±0,11	0,79±0,07	0,97±0,06
КП (n = 10)	2,17±0,10*	1,71±0,15*	0,62±0,06	1,33±0,10*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	2,67±0,14*#	2,44±0,14*#	0,69±0,07	1,13±0,09
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	2,52±0,17*	2,66±0,15*#	0,67±0,08	0,97±0,08#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	2,96±0,16#	2,73±0,13*#	0,73±0,07	1,11±0,09
	<i>У гомогенаті печінки</i>			
ІК (n = 8)	2,59±0,12	7,03±0,31	2,02±0,16	0,38±0,03
КП (n = 10)	2,03±0,13*	8,37±0,23*	1,07±0,06*	0,24±0,01*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	2,15±0,14*	7,45±0,26#	1,43±0,10*#	0,29±0,02*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	2,17±0,14*	8,01±0,22*	1,52±0,15*#	0,27±0,02*
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	2,46±0,14#	7,17±0,20#§	1,65±0,12#	0,34±0,02#§

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
3. § – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
4. n – кількість тварин у групі.

та зниження загального антиоксидантного потенціалу органа чи організму в цілому [121]. У групі тварин, які отримували «Арфазетин» він знижувався на 15,0 %, ФК – на 16,5 % відносно групи КП, метформін – відповідав ІК.

#### 4.5 Вивчення впливу фітокомпозиції на показники пероксидного окиснення ліпідів за умов метаболічного синдрому

У групі КП на тлі нелікованого метаболічного синдрому було виявлено зростання продуктів ПОЛ, а саме: у сироватці крові (табл. 4.10) ТБК-АП – на 85,7 %, ДК – на 82,1 %, ГПЛ – на 37,6 % відносно групи ІК, а у гомогенаті печінки – на 72,0; 97,1 та 59,5 % відповідно. При застосуванні ПП «Арфазетин» у сироватці крові концентрація ТБК-АП знижувалась на 26,2 %, ДК – на 29,4 %, ГПЛ – на 10,6 % відносно групи КП, а у гомогенаті печінки – на 26,1; 30,0 та 11,0 % відповідно. У групі тварин, які отримували метформін, ТБК-АП, ДК та ГПЛ у сироватці знижувались на 17,2; 19,0 та 18,0 % відносно групи КП, у гомогенаті печінки – на 16,3; 28,0 та 14,1 % відповідно. Активність ФК перевищувала активність референс-препаратів та знижувала концентрацію продуктів ПОЛ (ТБК-АП, ДК та ГПЛ) у сироватці крові – на 33,0; 35,9 та 19,4 %, а у гомогенаті – на 33,1; 38,6 та 19,7 % [53, 57].

При розрахунку антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) сироватки крові було встановлено, що він був достовірно нижчим на 71,5 %, інтегративний індекс Ф – на 25,6 %. При застосуванні референс-препаратів та ФК коефіцієнти змінювались, а саме: АПІ зростав на 102,6; 90,2 та 145,7 % відповідно відносно групи КП; інтегративний індекс Ф (ІФ) – у групі тварин, які отримували «Арфазетин», зростав на 18,0 %, ФК – на 31,1 %, метформін – знижувався на 11,5 % відносно групи КП. Така динаміка свідчить про позитивні зміни у співвідношенні «прооксиданти-антиоксиданти» в бік зменшення інтенсивності процесів ПОЛ та відновлення активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи.

Таблиця 4.10

**Вплив фітокомпозиції на показники пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові та гомогенаті печінки на моделі метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою (M±m)**

Група тварин	ТБК, мкмоль/л	ДК, ммоль/л	ГПЛ, ум.од/л × 10 <sup>3</sup>	АПІ, ум.од	ІФ, ум.од.
	<i>У сироватці крові</i>				
ІК (n = 8)	1,19±0,06	0,84±0,11	3,48±0,23	27,47±1,61	8,35±0,46
КП (n = 10)	2,21±0,10*	1,53±0,10*	4,79±0,25*	7,82±0,67*	1,71±0,18*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	1,63±0,12*#	1,08±0,07#	4,28±0,26*	15,84±1,55*#	4,19±0,46*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	1,83±0,09*#	1,24±0,11*	3,93±0,21#	14,87±1,13*#	3,72±0,34*#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	1,48±0,11*#§	0,98±0,06#	3,86±0,18#	19,21±1,54*#§	5,80±0,70*#§
	<i>У гомогенаті печінки</i>				
ІК (n = 8)	8,85±0,31	3,08±0,18	4,81±0,16	8,03±0,50	2,06±0,12
КП (n = 10)	15,22±0,42*	6,07±0,24*	7,67±0,26*	5,55±0,24*	1,15±0,12*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	11,25±0,36*#	4,25±0,19*#	6,83±0,28*#	6,69±0,34*#	1,45±0,13*
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	12,74±0,33*#	4,37±0,18*#	6,59±0,30*#	6,32±0,20*#	1,37±0,10*
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	10,18±0,27*#@§	3,73±0,17*#§	6,16±0,21*#	7,11±0,31*#§	1,77±0,16*#§

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
- # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
- § – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
- n – кількість тварин у групі.

#### 4.6 Патоморфологічні дослідження тканин печінки за умов метаболічного синдрому

Структура печінки інтактних статевозрілих тварин представлена структурованою часточковою будовою з рівномірним кровонаповненням центральних вен, вираженими синусоїдами, які добре візуалізувались у всіх полях зору, в їх просвітах виявлялись поодинокі макрофаги (рис. 4.4). Балкова організація гепатоцитів була збереженою. Всі клітини часточки містили добре контуровані ядра, цитоплазма гепатоцитів була однорідною або дрібнозернистою, міжклітинні контакти збережені. Судини портальних трактів мали звичайне кровонаповнення, портальні тракти не розширювались.

При моделюванні МС встановлено, що структура печінки тварин контрольної патології зазнавала виражених змін. Кровонаповнення центральних вен та судин портальних трактів було нерівномірним. Балково-радіальна організація гепатоцитів стиралась. У гепатоцитах наростала білкова гіаліново-крапельна та гідропічна дистрофія (рис. 4.5). Міжклітинні контакти в окремих груп клітин залишались збереженими частково, мали місце поодинокі некрози гепатоцитів.

Синусоїдні капіляри практично не візуалізувались, вени портальних трактів дещо розширювались, окремі залишались кровонаповненими, місцями із еритростазами. В стінках судин мало місце плазматичне просякання, яке поєднувалось із формуванням вогнищевих периваскулярних поліморфноклітинних інфільтратів.

Застосування референс-препарату «Арфазетин» з метою корекції МС не суттєво вплинуло на структуру печінки. Структура часточки залишалась порушеною, балкова організація не змінювалась. Переважна більшість клітин змінювали свою форму, переважно збільшувались через прояви білкової балонної дистрофії. Просвіти синусоїдів не візуалізуються, тому важко виявити у їх просвітах макрофагальну активність. Ядра значної частини



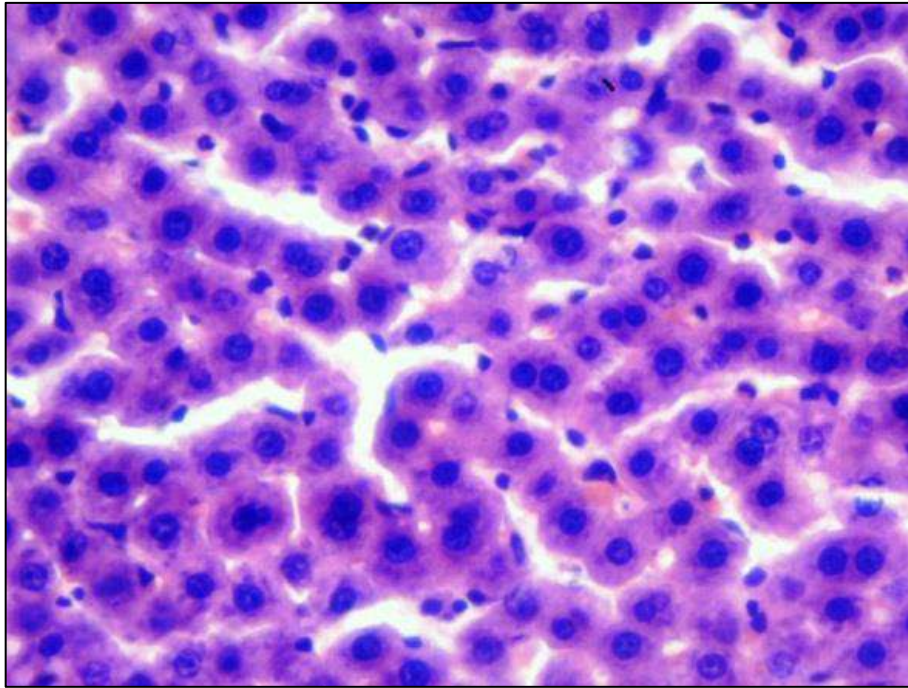


Рис. 4.4 Печінка інтактного щура. Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

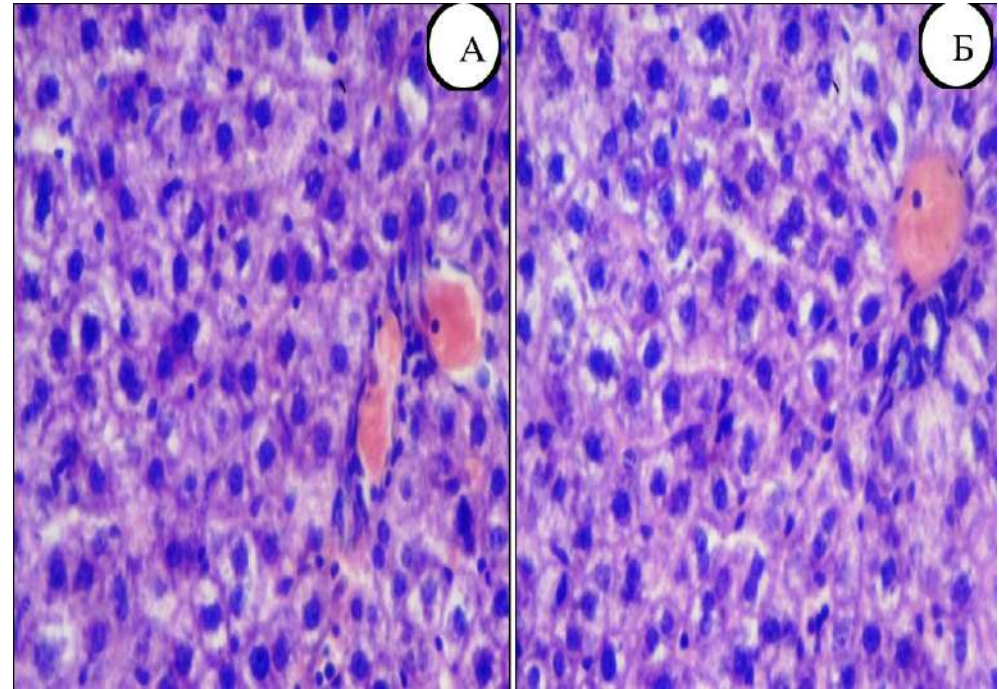


Рис. 4.5 Печінка щура після 10 тижнів високофруктозної дієти. Виражені дистрофічні зміни гепатоцитів портальних трактів, нерівномірне кровонаповнення судин (А). Виражена гідропічна дистрофія гепатоцитів, поодинокі некрози клітин (Б). Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

гепатоцитів дещо гіпертрофувались, містили добре виражені ядрця, проте у помірної кількості клітин вони залишались пікнотично зморщеними (рис. 4.6).

Площа портальних трактів незначно збільшувались переважно за рахунок повнокров'я судин. Периваскулярний набряк та лімфо-гістіоцитарна інфільтрація була незначною.

Застосування ПП метформіну при експериментальному МС не знижувало проявів дистрофії в печінці. Структура часточки залишалась порушеною, балкова організація не змінювалась. Переважна більшість клітин змінювали свою форму, переважно збільшувались через прояви білкової балонної дистрофії, причому у даної групи досліджень спостерігалось візуальне її наростання. Просвіти синусоїдів не візуалізувались, макрофагальна активність була низькою. Поряд із цим виявлялось різке зростання гіпертрофії ядер по всій величині часточки. В незначній частини гепатоцитів ядра залишались пікнотично зморщеними (рис. 4.7).

Площа портальних трактів незначно збільшувались переважно за рахунок повнокров'я судин. Периваскулярний набряк та лімфо-гістіоцитарна інфільтрація залишалась незначною.

Застосування ФК в печінці встановило суттєве її відновлення. Балкова організація гепатоцитів залишалась добре структурованою, синусоїди, дещо розширені, в просвітах містили поодинокі лімфо- та гістіоцити. Будова печінкової часточки залишалась переважно збереженою. Цитоплазма гепатоцитів мала дрібнозернисту або гомогенну структуру, що свідчило про різке зменшення проявів білкової гіаліново-крапельної дистрофії, особливо в перипортальних зонах. Контури переважної більшості клітин залишались чіткими, міжклітинні контакти збереженими (рис. 4.8). В центролобулярних ділянках часточок спостерігалась переважно гіпертрофія клітин. Поява двоядерних гепатоцитів свідчила про посилення регенерації. Просвіти судин портальних трактів різко зменшувались через зменшення повнокров'я, периваскулярний набряк, лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація практично не візуалізувалася (рис. 4.8).



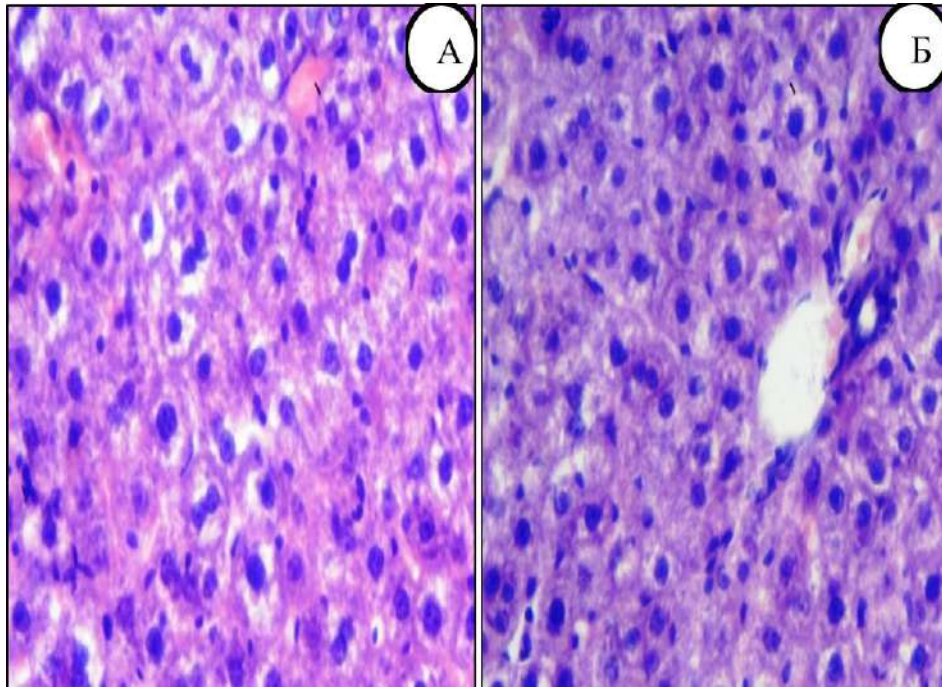


Рис. 4.6 Печінка щура після 10 тижнів високофруктозної дієти та застосування референс-препарату «Арфазетин». Виражені дистрофічні зміни, вогнищеві некрози (А). Розширення судин портальних трактів із незначною периваскулярною клітинною інфільтрацією (Б). Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

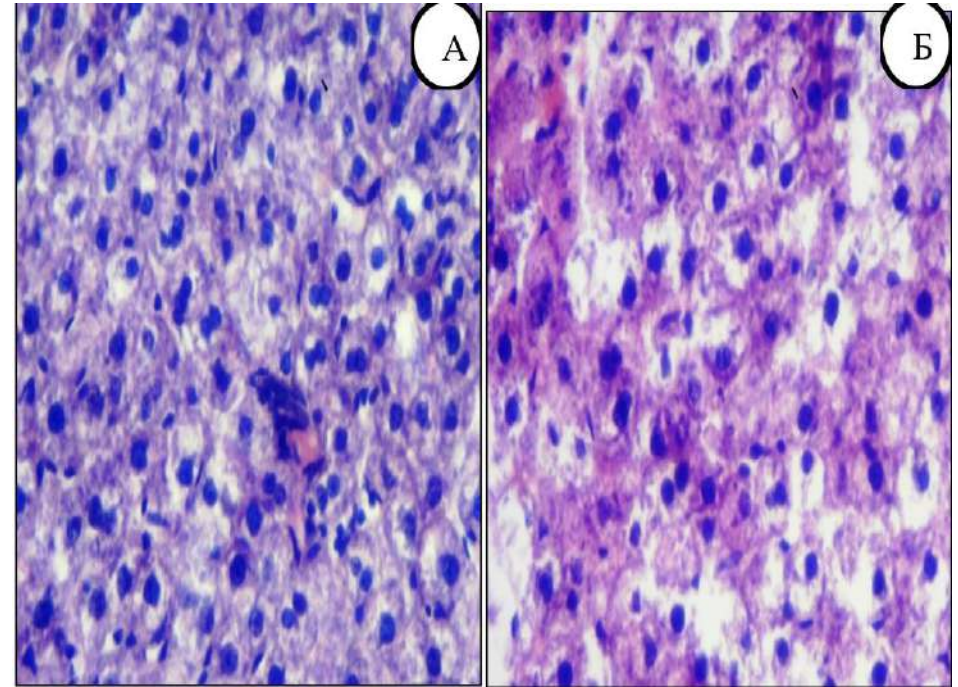


Рис. 4.7 Печінка щура після 10 тижнів високофруктозної дієти та застосування референс-препарату метформін. Гіпертрофія ядер, балонна дистрофія гепатоцитів, вогнищева лімфогістіоцитарна інфільтрація портальних трактів (А). Виражена балонна дистрофія гепатоцитів (Б). Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

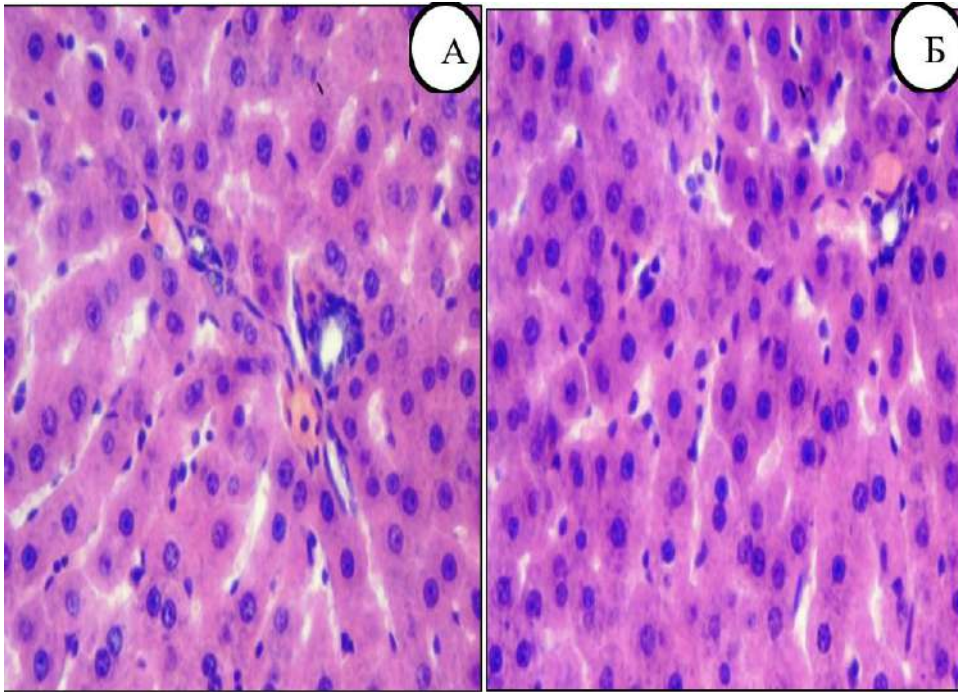


Рис. 4.8 Печінка щура після 10 тижнів високофруктозної дієти та застосування фітокомпозиції. Відновлення балкової організації (А). Гіпертрофія ядер, гепатоцитів, поява двоядерних клітин (Б). Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

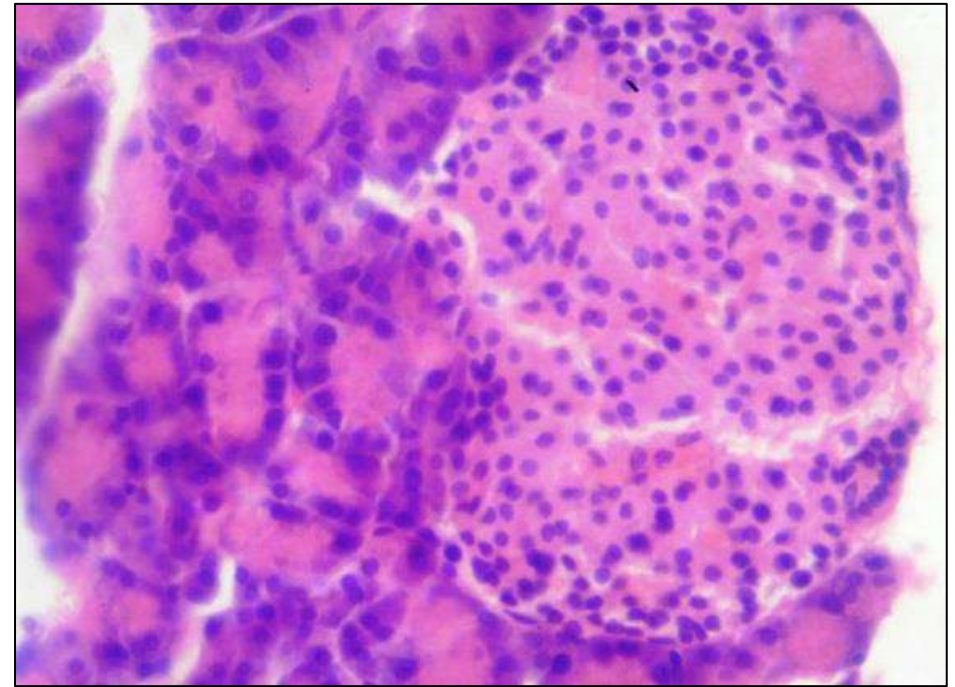


Рис. 4.9 Підшлункова залоза інтактного щура. Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

#### 4.7 Патоморфологічні дослідження тканин підшлункової залози за умов метаболічного синдрому

Підшлункова залоза тварин інтактного контролю представлена ацинарною структурою органа, розділеною дрібними прошарками сполучної тканини (рис. 4.9). В міждольковій сполучній тканині візуалізуються вивідні протоки, вистелені одношаровим циліндричним епітелієм. Навколо проток розташована пухка сполучна тканина, в якій містяться кровоносні капіляри та нервові волокна. Міжчасточкові протоки лежать в сполучнотканинних септах між часточками і оточені товстим шаром сполучної тканини. Серед ацинусів, переважно в ділянках вивідних протоків, візуалізуються відокремлені групи епітеліальних світлих клітин, формуючи острівці (Лангерханса). Поміж клітинами ледве візуалізується тонка сполучна тканина. Форма острівців здебільшого округла, овальна або стрічкоподібна. В ендокриноцитів периферичних ділянок острівців більш виражені (гіпертрофовані) ядра, в клітин центральних ділянок переважаючою є площа цитоплазми.

У підшлунковій залозі тварин контрольної патології (МС) спостерігались мінімальні зміни у ацинарному компоненті органа. Поряд із цим спостерігалось незначне зростання набряку міждолькової стромы, який поширювався по пухкій сполучній тканині аж до ділянок вивідних протоків (рис. 4.10). Кровонаповнення судин було нерівномірним, місцями зустрічались пристінкове нагромадження еритроцитів. У стінках судин більшого калібру спостерігались мукоїдний набряк та вогнищеве накопичення гіаліноподібних структур. Площа острівців різко зменшувалась, або зникала. У клітинах збереженого острівцевого апарату виявлялись виражені дистрофічні зміни периферичних клітин та різке зменшення ядер клітин центральних відділів острівців. Просвіти ацинусів дещо розширювались, цитоплазма епітеліоцитів збільшувалась.



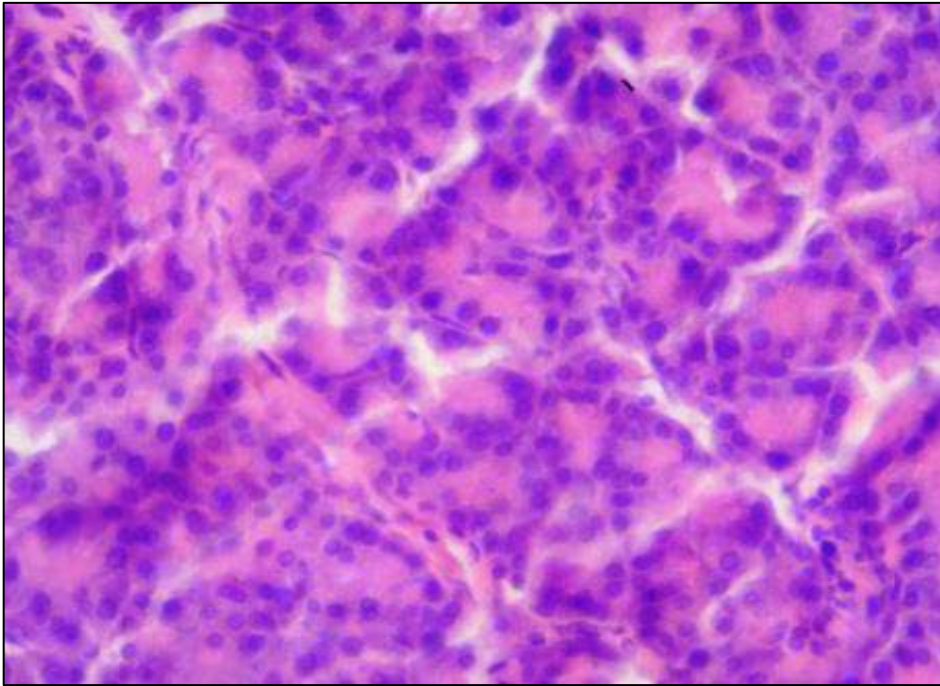


Рис. 4.10 Підшлункова залоза після 10 тижнів високофруктозної дієти. набряк міждолькової стромы, різке зменшення площі острівців. Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

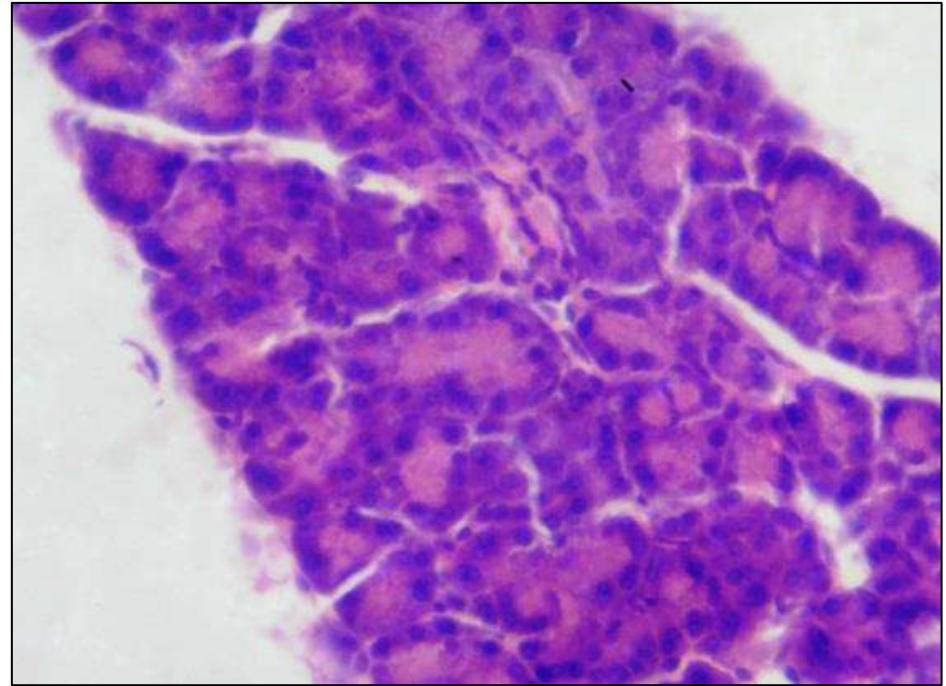


Рис. 4.11 Підшлункова залоза щура після 10 тижнів високофруктозної дієти та застосування референс-препарату «Арфазетин». Атрофія острівцевого компоненту. Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

Застосування референс-препарату «Арфазетин» з метою корекції МС суттєво не вплинуло на структурну організацію і підшлункової залози. В судинах мікроциркуляторного русла та дрібних артеріолах спостерігалось зменшення кількості агрегації еритроцитів. У стінках судин спостерігався переважно мукоїдний набряк, який поширювався на периваскулярну строму і по пухкій міжацинарній сполучній тканині, зустрічались ділянки гіалінозу. Острівцевий компонент візуалізувався надзвичайно рідко, і переважно у хвостовій частині органа. У частково збережених ендокриноцитах виявлялись дистрофічні зміни (білкова гідропічна та дрібнокрапельна жирова) переважно клітин центральних відділів. Форма острівців візуалізувалася слабо (рис. 4.11).

Гістологічно в структурі підшлункової залози тварин при МС на тлі корекції метформіном візуалізувались вогнищеві дистрофічні зміни епітеліоцитів ацинусів. Поряд із цим спостерігалось зменшення кровонаповнення судин як мікроциркуляторного русла, так і судин більшого калібру. Частково зменшувались прояви мукоїдного і фібриноїдного набряку стінки судин, що вогнищєво зменшувало периваскулярний набряк та набряк міжацинарної сполучної тканини. Спостерігалось наростання дистрофічних зміни епітелію екзокринної частини тканини та вогнищєвий гіаліноз судин. Острівцевий компонент між ацинусами візуалізувався слабо, кількість острівцевих клітин не збільшувалась і структурно практично не змінювалася (рис. 4.12).

Застосування ФК також відобразилось рівномірним кровонаповненням судин, зменшенням вогнищєвої агрегації еритроцитів, в тому числі і в мікроциркуляторному руслі, зменшенням проявів мукоїдного набряку в стінках судин. Такі зміни сприяли зниженню периваскулярного набряку та набряку міждолькової пухкої сполучної тканини, покращенню структурної організації епітелію екскреторного компоненту (рис. 4.13) підшлункової залози. Острівцевий компонент візуалізувався слабо, у частково збережених інсулоцитів зменшились прояви дистрофічних змін цитоплазми,

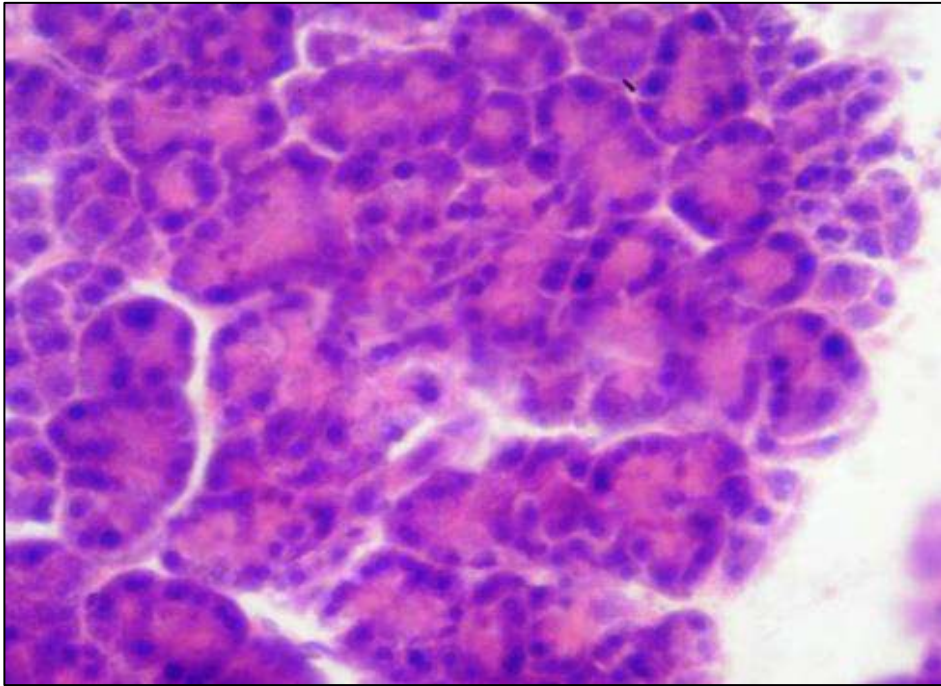


Рис. 4.12 Підшлункова залоза щура після 10 тижнів високофруктозної дієти та застосування референс-препарату метформін. Помірні дистрофічні зміни епітелію ацинусів. Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

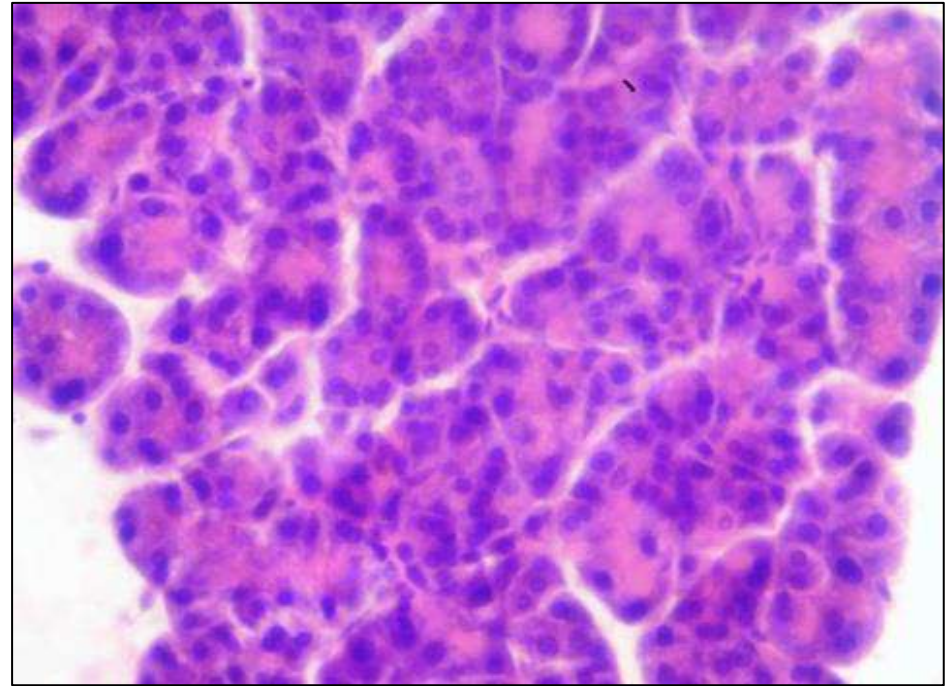


Рис. 4.13 Підшлункова залоза щура після 10 тижнів високофруктозної дієти та застосування фітокомпозиції. Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.



знизилась жирова інфільтрація В-клітин, прояви гідропічної дистрофії. У окремих клітин візуалізувалася гіпертрофія ядер.

#### ***Висновки до розділу 4:***

1. Застосування ФК нормалізувало базальну глікемію та знижувало гіперглікемію після «глюкозного навантаження» на 20,7 %, 25,4 %, 17,6 %, 15,5 % та 16,8 % через 30, 60, 90, 120 та 180 хв від початку тесту відносно групи контрольної патології. Функціональні глікемічні коефіцієнти за результатами тесту відповідали нормі. Глікемічна реакція на адреналін знижувалась на 13,8 % та 10,9 % через 30 та 90 хв від початку тесту. Під дією фітокомпозиції коефіцієнт чутливості до інсуліну зростав на 18,9 % відносно групи КП.

2. Фітокомпозиція знижувала концентрацію загальних ліпідів на 20,1 %, загального холестеролу – на 28,6 %, тригліцеридів – на 35,1 % відносно групи контрольної патології. Нормалізувався і коефіцієнт атерогенності за рахунок зниження ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ на 50,6 % та 36,4 % та підвищення ХС ЛПВЩ, який становив 51,8 % від загального холестеролу у цій групі, що перевищує активність обох референс препаратів.

3. Фітокомпозиція позитивно впливала на функціональний стан печінки, що підтверджувалось зниженням активності АсАТ на 8,9 %, АлАТ – на 24,2 % у порівнянні із групою контрольної патології, зменшувала ендогенну інтоксикацію, про що свідчить зниження МСМ, що перевищує активність обох референс-препаратів.

4. Виявлено корегуючий вплив фітокомпозиції на баланс систем антиоксидантного захисту та пероксидного окиснення ліпідів за активністю СОД, КАТ та концентрацією ВГ, ТБК-АП, ГПЛ та ДК.

5. Встановлено, що застосування фітокомпозиції зменшувало гістологічні ознаки ураження підшлункової залози та печінки та сприяло регенерації їх структурних елементів.

*Наукові праці, що опубліковані за матеріалами розділу*

1. Hypolipidemic activity of the new phytocomposition under experimental metabolic syndrome / A. Dub, I. Klishch, L. Vronska, I. Stechyshyn, N. Hetsko. *Czasopismo aptekarskie*. 2021. Vol. 8-9. P. 52-58

2. Dub A., Vronska L., Klishch I. Application the phytocomposition of dry extracts for correction the lipid metabolism changes in experimental metabolic syndrome. *Plant – the source of research material: abstracts book of 6-th International conference and workshop, Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019. Lublin-Naleczow, 2019. P. 122-123.*

3. Дослідження специфічної активності нової фітокомпозиції на перебіг експериментального метаболічного синдрому / А.І. Дуб, І.М. Кліщ, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії: мат. всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 21-22.*

4. Гіпоглікемічна активність нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти шовковиці білої, квасолі звичайної та чорниці звичайної при експериментальному метаболічному синдромі / А.І. Дуб, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин, Н.В. Гецько, І.М. Кліщ. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль: ТНМУ, 2020. С. 279-281.*

5. Дуб А. І. Дослідження антиоксидантної активності фітокомпозиції при експериментальному метаболічному синдромі. «*YOUNG SCIENCE 3.0*»: мат. всеукр. наук.-практ. інтернет-конф., Київ, 26 березня 2021 р. Київ, 2021. С. 29-31.

6. Дуб А., Пилипишин М. Визначення впливу фітокомпозиції на стан перекисного окиснення ліпідів при експериментальному метаболічному синдромі. Матер. XXV Міжнар. медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2021. С. 193-194.

## РОЗДІЛ 5

### ВИВЧЕННЯ АНТИДІАБЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2, ІНДУКОВАНОГО ВВЕДЕННЯМ СТРЕПТОЗОЦИНУ ТА НІКОТИНАМІДУ

5.1 Дослідження гіпоглікемічної активності фітокомпозиції за умов цукрового діабету 2 типу

Для скринінгу та демонстрації інсуліноподібної, інсулінотропної дії та гіпоглікемічної активності ФК була використана експериментальна модель ЦД 2 типу, індукована введенням СТЗ та НА. Завдяки попередньому введенню НА, створюються умови для часткового захисту  $\beta$ -клітин підшлункової залози від цитотоксичної дії СТЗ, що призводить до розвитку помірної, стабільної базальної гіперглікемії та вторинної інсулінорезистентності [99, 233, 256].

У тварин після індукції діабету базальна глікемія зростала більше ніж на 70,0 % відносно вихідного рівня, зокрема – у групі КП впродовж 2 тижнів базальна глікемія зросла на 78,1 % та після 4 тижнів введення плацебо залишалась практично на такому ж рівні (табл. 5.1). ППГК, розраховані за результатами проведеного ОТТГ на 15 добу, були достовірно більшими відносно групи ІК приблизно на 110-120 %.

У групі тварин, які отримували «Арфазетин», метформін та ФК базальна глікемія після моделювання ЦД зростала на 73,8, 74,9 та 81,4 %, а після проведеного лікування – знизилась на 27,7, 41,0 та 39,9 % відповідно.

Щодо ОТТГ, який ще з 1999 року розглядається як «золотий стандарт» діагностики ЦД, при аналізі отриманих даних, враховували, що основним показником порушень вуглеводного обміну є висока глікемія (вище 6,7 ммоль/л для венозної крові) через 120 хв від початку тесту та неповернення її до базального рівня через 150-180 хв [3, 127, 138].

Таблиця 5.1

**Вплив фітокомпозиції на базальну глікемію у тварин із цукровим діабетом 2 типу, індукованим введенням стрептозотоцину та нікотинамиду ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові натще, ммоль/л		
	До початку експерименту	15 доба після індукції діабету	Після завершення експерименту
ІК (n = 8)	4,91±0,19	5,13±0,13	4,81±0,12
КП (n = 10)	4,95±0,16	8,73±0,09*	8,45±0,09*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	5,03±0,14	8,68±0,09*	6,27±0,11*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	5,09±0,14	8,84±0,09*	5,21±0,08*#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	4,98±0,13	8,97±0,11*	5,39±0,09*#@

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
4. n – кількість тварин у групі.

Саме такі зміни в ОТТГ і були зафіксовані в усіх групах (окрім ІК) через 2 тижні після індукції діабету (табл. 5.2) із підвищенням гіперглікемічного та постглікемічного коефіцієнтів, що свідчить про неадекватну резорбцію глюкози з кишечника та недостатній викид інсуліну у відповідь на «глюкозне навантаження» (рис. 5.1), при нормальному коефіцієнті Сокольнікова.

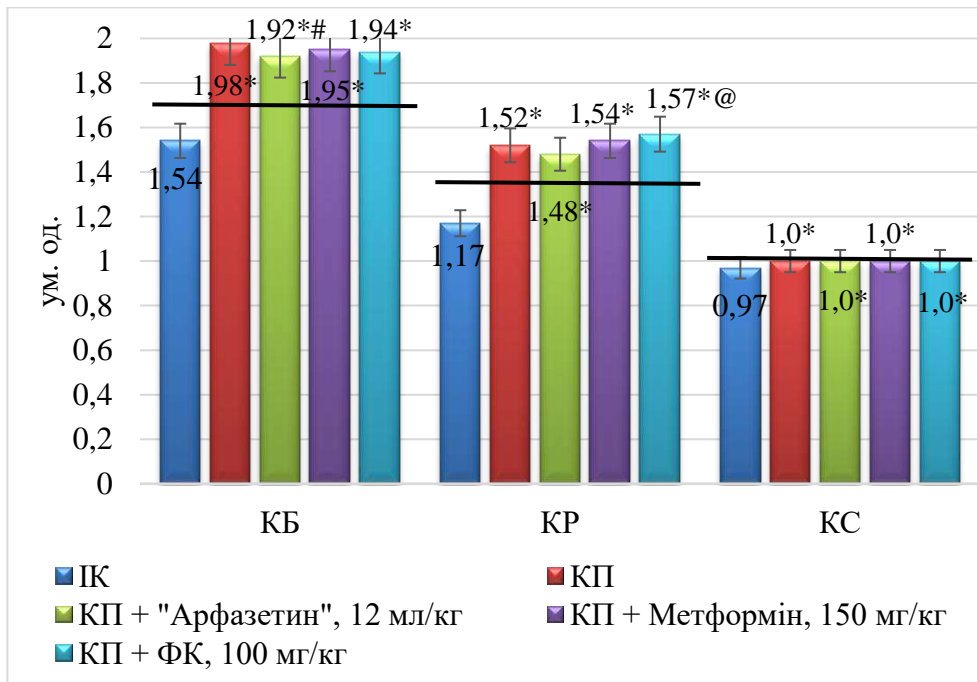


Рис. 5.1 Функціональні глікемічні коефіцієнти, отримані за результатами проведення орального тесту толерантності до глюкози, на 15 добу після індукції цукрового діабету 2 типу

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
- # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
- \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» ( $p < 0,05$ );
- Коефіцієнти: КБ – Бодуена; КР – Рафальського; КС – Сокольнікова;
- Лінією відмічена верхня межа норми для кожного коефіцієнта;
- Кількість тварин у групах ( $n$ ) = 10 (окрім групи ІК –  $n$  = 8).

Таблиця 5.2

**Динаміка глікемії на 15 добу після індукції цукрового діабету 2 типу за умов проведення орального тесту  
толерантності до глюкози (M±m)**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові натще, ммоль/л	Концентрація глюкози в крові тварин після введення глюкози, ммоль/л					ППГК, ммоль/л×хв
		30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв	
ІК (n = 8)	5,13 ±0,13	7,36 ±0,19	7,88 ±0,12	6,90 ±0,10	5,98 ±0,16	5,09 ±0,09	1162,50 ±184,95
КП (n = 10)	8,73 ±0,09*	16,01 ±0,21*	17,27 ±0,13*	15,55 ±0,11*	13,22 ±0,14*	10,51 ±0,20*	2506,05 ±158,82*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	8,68 ±0,09*	15,94 ±0,15*	16,65 ±0,10*#	14,82 ±0,14*#	12,87 ±0,17*	10,08 ±0,16*	2434,05 ±187,52*
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	8,84 ±0,09*	16,73 ±0,10*#	17,26 ±0,11*	15,58 ±0,12*	13,57 ±0,13*	10,33 ±0,18*	2540,25 ±95,89*
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	8,97 ±0,11*	16,56 ±0,15*#@	17,38 ±0,14*@	15,66 ±0,09*@	14,03 ±0,10*#@\$	10,54 ±0,17*	2570,10 ±110,21*

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
- # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
- \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
- n – кількість тварин у групі.

Після 4-тижневого лікування, проведений ОТТГ підтвердив позитивний вплив засобів корекції на вуглеводний обмін (табл. 5.3). У групі тварин, які отримували «Арфазетин» та метформін, було зафіксовано зростання глікемії на 61,5, 65,5, 48,4, 27,6 % та 45,7, 60,0, 43,4, 20,5 % відповідно через 30, 60, 90 та 120 хв від початку тесту та повернення до вихідного рівня через 180 хв. Застосування ФК запобігало зростанню глікемії на 43,0, 42,0, 39,6, 39,4 та 21,9 % відносно групи КП через 30, 60, 90, 120 та 180 хв відповідно від початку тесту, що достовірно перевищує ефект «Арфазетину», відповідає активності метформіну, що достовірно не відрізняється від результатів ІК [31].

ППГК, розраховані за результатами проведеного ОТТГ, у групі КП достовірно збільшилась на 124,1 % відносно групи ІК. Введення референс препаратів «Арфазетин» та метформін достовірно зменшували ППГК на 37,1 % та 50,4 % відповідно відносно групи КП. ППГК у групі тварин, які отримували ФК, відповідала метформіну та перевищувала активність «Арфазетину» на 20,3 %.

Щодо глікемічних коефіцієнтів вони також суттєво знизились та не перевищували нормальні значення (рис. 5.2).

Завдяки проведенню короткого інсулінового тесту можна оцінити чутливість як печінки, так і периферичних тканин до дії інсуліну, враховуючи гальмування продукції глюкози в печінці та підвищення утилізації глюкози м'язами внаслідок ефекту гормону. Результати проведеного короткого інсулінового тесту підтвердили значний вплив на інсулінорезистентність (табл. 5.4): якщо у групі КП коефіцієнт чутливості до інсуліну становив 17,1, то під впливом введення референс-препаратів він зростав до 27,4 та 30,2 у групах тварин, які отримували «Арфазетин» та метформін відповідно. Застосування ФК сприяло збільшенню коефіцієнту чутливості до інсуліну до 36,7, що перевищує активності референс-препаратів та свідчить про гальмування розвитку ІР та підвищення чутливості тканин до дії інсуліну.

Таблиця 5.3

**Дослідження антигіперглікемічної активності фітокомпозиції за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози на моделі цукрового діабету 2 типу, індукованого введенням стрептозотоцину та нікотинаміді після 4 тижнів лікування (M±m)**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові натще, ммоль/л	Концентрація глюкози в крові тварин після введення глюкози, ммоль/л					ППГК, ммоль/л×хв
		30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв	
ІК (n = 8)	4,81 ±0,12	6,71 ±0,14	7,29 ±0,13	6,61 ±0,12	5,71 ±0,14	4,78 ±0,12	1090,88 ±180,12
КП (n = 10)	8,45 ±0,09*	15,78 ±0,14*	16,76 ±0,13*	14,86 ±0,17*	13,06 ±0,13*	10,26 ±0,13*	2444,25 ±170,70*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	6,27 ±0,11*#	10,11 ±0,12*#	10,36 ±0,13*#	9,29 ±0,13*#	7,98 ±0,10*#	6,41 ±0,10*#	1538,25 ±148,06#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	5,21 ±0,08*#	7,58 ±0,09*#	8,32 ±0,10*#	7,46 ±0,10*#	6,27 ±0,10*#	5,08 ±0,08#	1213,50 ±123,33#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	5,39 ±0,09*#@	7,74 ±0,10*#@	8,42 ±0,11*#@	7,34 ±0,09*#@	6,21 ±0,11*#@	5,35 ±0,08*#@	1225,80 ±96,86#

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
- # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
- \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
- n – кількість тварин у групі.



Таблиця 5.4

**Вплив фітокомпозиції на чутливість до інсуліну за умов короткого інсулінового тесту на моделі цукрового діабету 2 типу, індукованого введенням стрептозотоцину та нікотинаміду (M±m)**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові тварин, ммоль/л		Коефіцієнт чутливості до інсуліну, %
	Натще	Через 30 хв після введення інсуліну	
ІК (n = 8)	5,01±0,11	2,44±0,09	51,34±1,59
КП (n = 10)	8,53±0,10*	7,07±0,10*	17,11±0,78*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	6,17±0,09*#	4,48±0,13*#	27,44±1,50*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	5,27±0,08#	3,68±0,10*#	30,17±1,60*#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	5,34±0,08*#@	3,38±0,08*#@	36,69±1,21*#@

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
4. \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
5. n – кількість тварин у групі.

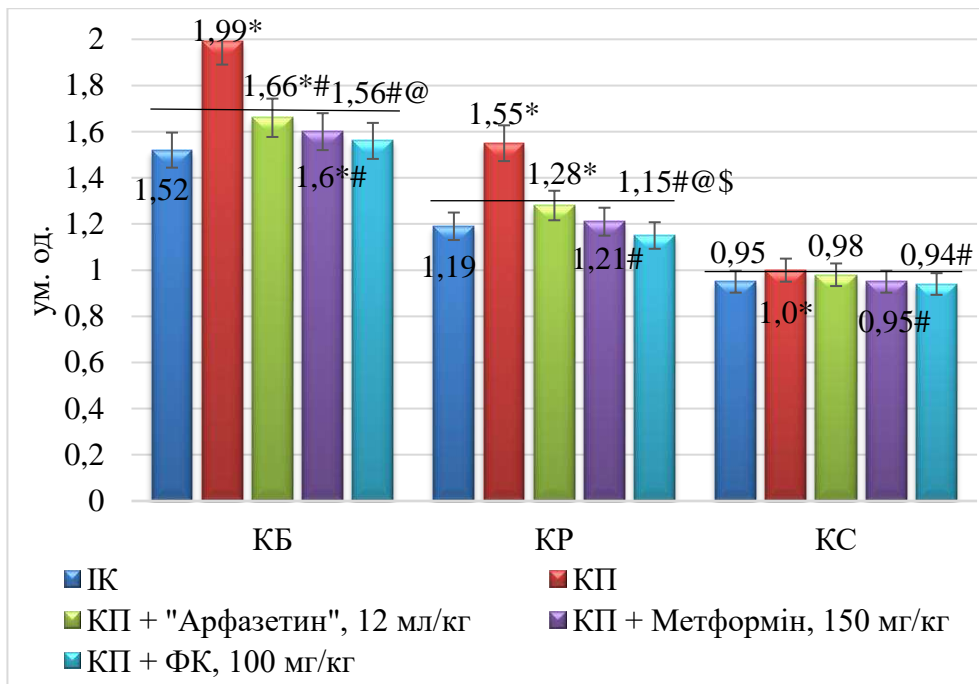


Рис. 5.2 Функціональні глікемічні коефіцієнти, отримані за результатами проведення орального тесту толерантності до глюкози, після застосування фітокомпозиції у тварин із цукровим діабетом 2 типу, індукованим введенням стрептозотоцину та нікотинамідом після 4 тижнів лікування

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
4. \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» ( $p < 0,05$ );
5. Коефіцієнти: КБ – Бодуена; КР – Рафальського; КС – Сокольнікова;
6. — Лінією відмічена верхня межа норми для кожного коефіцієнта;
7. Кількість тварин у групах ( $n$ ) = 10 (окрім групи ІК –  $n$  = 8).

Під впливом адреналіну (табл. 5.5), у тварин групи КП, глікемія зростала на 95,8 та 167,6 % через 30 та 90 хв від початку тесту відповідно, що на 47,0 та 81,3 % перевищує показники ІК, що свідчить про значне збільшення

**Дослідження впливу фітокомпозиції на рівень глікемії за умов проведення адреналінового тесту на моделі цукрового діабету 2 типу, індукованого введенням стрептозотоцину та нікотинаміду (M±m)**

Група тварин	Концентрація глюкози в крові тварин, ммоль/л		
	Натще	Через 30 хв після введення адреналіну	Через 90 хв після введення адреналіну
ІК (n = 8)	4,75±0,08	8,14±0,16	9,11±0,14
КП (n = 10)	8,67±0,09*	16,97±0,16*	23,18±0,12*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	6,35±0,09*#	10,31±0,12*#	12,54±0,11*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	5,17±0,09*#	7,56±0,14*#	9,25±0,10#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	5,29±0,09*#@	8,13±0,13#@	9,72±0,10*#@

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
4. \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
5. n – кількість тварин у групі.

чутливості до стимулюючої дії катехоламінів на процеси глікогенолізу та глюконеогенезу та в котрий раз підтверджує сформовані глибокі відхилення в обміні вуглеводів [32]. Референс-препарати («Арфазетин» та метформін) пригнічували зростання глікемії на 33,2, 69,9% та 49,4, 88,3% відповідно через 30, 90 хв від початку тесту відносно групи КП. Група тварин, які отримували ФК, показала такі результати – через 30 та 90 хв глікемія зростала на 53,8 та 84,1 %, що перевищує ефект «Арфазетину» та практично відповідає показникам ІК. Фармакологічний ефект рослинних продуктів часто залежить від синергічного та багатоцільового впливу окремих компонентів фітокомплексу, що може сприяти високій клінічній ефективності разом з більш низькою частотою небажаних явищ [292].

## 5.2 Вивчення впливу фітокомпозиції на ліпідний спектр крові за умов цукрового діабету 2 типу

Інсулін регулює метаболізм ліпідів, особливо після прийому їжі. При зменшенні його рівня у діабетичних тварин, глюкоза в крові не використовується для виробництва енергії, і тоді надмірна кількість жирних кислот накопичується в печінці через їх мобілізацію з жирової тканини. Вони в свою чергу перетворюються в тригліцериди, формуючи тим самим аномальний ліпідний профіль [159].

Отримані результати (табл. 5.6) встановили, що загальні ліпіди (ЗЛ) у тварин із ЦД 2 типу (група КП) зростали на 29,0 % відносно групи інтактного контролю (ІК). Проведене лікування знижувало рівень ЗЛ, а саме: «Арфазетин» – на 9,0 %, метформін – на 10,4 %, а ФК – на 13,3 % нижче групи КП відповідно. У результаті визначення ЗХС у групі КП було встановлено його достовірне підвищення на 62,9 % у порівнянні з групою ІК. Препарати порівняння достовірно запобігали зростанню ЗХС: «Арфазетин» – на 20,1 %, метформін – на 15,9 %. Застосування нової ФК – на 22,8 % нижче КП [204].

Таблиця 5.6

**Дослідження впливу фітокомпозиції на ліпідний спектр крові у тварин на моделі цукрового діабету 2 типу, індукованого введенням стрептозотоцину та нікотинаміді (M±m)**

Група тварин	Концентрація у сироватці крові					
	ЗЛ, г/л	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
ІК (n = 8)	7,86±0,20	1,16±0,07	0,66±0,04	0,33±0,04	0,18±0,01	0,39±0,02
КП (n = 10)	10,14±0,17*	1,89±0,13*	0,70±0,04	0,79±0,07*	0,40±0,03*	0,88±0,07*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	9,23±0,13*#	1,51±0,06*#	0,69±0,04	0,54±0,05*#	0,28±0,01*#	0,62±0,03*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	9,09±0,16*#	1,59±0,06*	0,74±0,04	0,55±0,05*#	0,29±0,02*#	0,65±0,04*#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	8,79±0,12*#@	1,46±0,05*#	0,73±0,05	0,47±0,03*#	0,26±0,02*#	0,57±0,03*#

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
4. \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
5. n – кількість тварин у групі.

Щодо фракційного складу, то ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ у групі КП були вищими відносно групи ІК на 139,4 %, 122,2 % відповідно. Незважаючи на незначне зростання ХС ЛПВЩ відносно групи ІК, його відсоткова частка у ЗХС становить всього 37,0 %, що на 19,4 % нижче ІК. Також, було відмічено характерну гіпертригліцеридемію: ТГ зросли на 125,6 % у групі КП відносно групи ІК. Всі ці зміни ліпідного обміну у групі КП доводять розвиток атерогенної дисліпопротеїдемії на фоні змодельованого ЦД 2 типу.

У референс-групах, тварини яких отримували «Арфазетин» та метформін, ХС ЛПНЩ знижувався на 31,7 % та 30,4 %, ХС ЛПДНЩ – на 30,0 % та 27,5 % відповідно відносно КП; ХС ЛПВЩ достовірно не змінювався у обох групах. Проте, відсоткова частка ХС ЛПВЩ у ЗХС у групі тварин, які отримували «Арфазетин» та метформін, зростала на 8,7 % та 9,8 % відповідно відносно групи КП, що доводить позитивний корегуючий вплив на ліпідний обмін.

У результаті визначення ТГ, було встановлено зниження їх в обох референс-групах, а саме: у групі тварин, які отримували «Арфазетин» – на 29,6 %, метформін – на 26,1 % відносно групи КП.

Застосування ФК також покращувало фракційний склад, а саме: ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ знижувались на 40,5 % та 35,0 % відповідно відносно групи КП, а ХС ЛПВЩ підвищувався на 4,3 %. Щодо відсоткової частки у ЗХС, ХС ЛПВЩ зростав на 13,0 %, а ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ знижувались на 9,6 % та 3,4 % відповідно відносно групи КП. Також, ФК знижує гіпертригліцеридемію на 35,2 % відносно групи КП [204].

Такі зміни спектра ліпідів крові у групі КП призводили до збільшення показника КА відносно групи ІК на 123,7 % (рис. 5.3). У референс-групах, які отримували «Арфазетин» та метформін, КА знижувався на 27,7 % та 30,0 % відповідно відносно групи КП. При застосуванні ФК КА зменшувався на 37,7 % відносно групи КП, що на 13,8 % та 10,9 % нижче від груп тварин, які отримували «Арфазетин» та метформін.

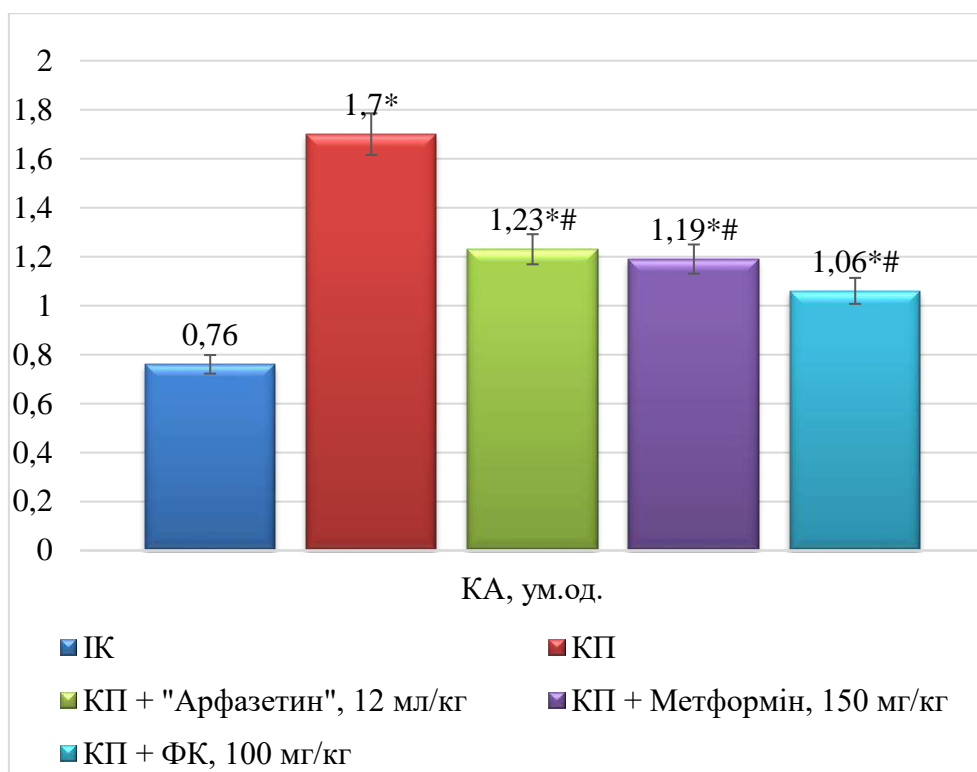


Рис. 5.3 Зміна коефіцієнту атерогенності після застосування фітокомпозиції на моделі цукрового діабету 2 типу, індукованого введенням стрептозотоцину та нікотинамїду

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
3. n – кількість тварин у групі.

### 5.3 Дослідження впливу фітокомпозиції на стан печінки за умов цукрового діабету 2 типу

При визначенні активності амінотрансфераз та ЛФ (табл. 5.7) у групі КП було виявлено достовірне зростання відносно групи ІК, зокрема: АсАТ – на 17,4 %, АлАТ – на 33,0 %, ЛФ – на 31,0 %, що може свідчити про цитоліз гепатоцитів та розвиток холестазу. У групі тварин, які отримували «Арфазетин», активність ензимів дещо знижувалась – на 10,9; 8,8; 10,2 % відносно групи КП, метформін – на 5,9; 5,8; 5,5 % для АсАТ, АлАТ,

ЛФ відповідно. У групі тварин, які отримували ФК, активність досліджуваних ензимів також знижувалась та перевищувала ефект референс-препаратів, а саме: активність АсАТ – знижувалась на 8,9, АлАТ – на 15,3, ЛФ – на 14,5 % відносно групи КП.

Таблиця 5.7

**Вплив фітокомпозиції на маркерні показники цитолізу та холестазу на моделі цукрового діабету 2 типу, індукованого введенням стрептозотоцину та нікотинаміду ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Концентрація в сироватці крові		
	АсАТ, мкмоль/ л×год	АлАТ, мкмоль/ л×год	ЛФ, мккат/л
ІК (n = 8)	0,86±0,05	1,03±0,04	2,10±0,05
КП (n = 10)	1,01±0,05*	1,37±0,07*	2,75±0,09*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	0,90±0,04	1,25±0,07*	2,47±0,10*
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	0,95±0,07	1,29±0,07*	2,60±0,10*
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	0,92±0,06	1,16±0,07#	2,35±0,11#

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );
  2. # – достовірно відносно групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );
  3. @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» ( $p < 0,05$ );
  4. \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» ( $p < 0,05$ );
- n – кількість тварин у групі.

Також, було відмічено зростання МСМ в сироватці крові (табл. 5.8) у групі КП: МСМ<sub>1</sub> – на 58,1 %, МСМ<sub>2</sub> – на 116,0 % відносно групи ІК,



що свідчить про зростання рівня ендогенної інтоксикації. На фоні введення засобів корекції концентрація МСМ знижувалась, зокрема при застосуванні «Арфазетину» – на 7,4 та 9,3 %, метформіну – на 17,6 та 16,7 %, ФК – на 16,2 та 22,2 % відносно групи КП для МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub> відповідно [44].

Таблиця 5.8

**Вплив фітокомпозиції на показники загальної інтоксикації на моделі цукрового діабету 2 типу, індукованого введенням стрептозотоцину та нікотинаміду (M±m)**

Група тварин	Концентрація в сироватці крові		
	МСМ <sub>1</sub> , ум.од.	МСМ <sub>2</sub> , ум.од.	ЗБ, г/л
ІК (n = 8)	0,43±0,02	0,25±0,02	76,38±2,82
КП (n = 10)	0,68±0,04*	0,54±0,05*	64,20±2,70*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	0,63±0,06*	0,49±0,04*	71,90±3,27
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	0,56±0,04*#	0,45±0,05*	69,10±4,25
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	0,57±0,05*	0,42±0,04*	72,90±3,51

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
3. n – кількість тварин у групі.

Також при визначенні ЗБ у групі КП було виявлено ознаки катаболізму, про що свідчить достовірне зниження його концентрації у сироватці крові відносно групи ІК на 15,9 %, а застосування референс-препаратів та ФК приводило дані показники до нормальних значень [44].

#### 5.4 Вивчення впливу фітокомпозиції на показники антиоксидантного захисту за умов цукрового діабету 2 типу

При визначенні показників антиоксидантного захисту у групі КП спостерігали зниження активності СОД, КАТ, концентрації ВГ у сироватці крові та гомогенаті печінки (табл. 5.9), лише активність КАТ у печінці залишалась високою, зокрема: активність СОД знижувалась на 28,1 та 19,2 %, КАТ знижувалась на 26,0 та зростала на 12,1 %, концентрація ВГ – знижувалась на 20,9 та 40,4 % у сироватці крові та гомогенаті печінки відповідно відносно групи ІК.

При застосуванні референс-препарату «Арфазетин» активність СОД зростала на 23,2 та 10,8 %, КАТ – зростала на 12,3 % та знижувалась на 2,8 %, концентрація ВГ – зростала на 20,6 та 24,3 % у сироватці крові та гомогенаті печінки відповідно відносно групи КП. У групі тварин, які отримували метформін, активність СОД зростала на 15,8 та 7,8 %, КАТ – зростала на 21,7 % та знижувалась на 2,1 %, концентрація ВГ – зростала на 16,2 та 15,7 % у сироватці крові та гомогенаті печінки відповідно відносно групи КП.

Активність ФК відповідала референс-препаратам та при визначенні СОД, КАТ та ВГ було отримано практично такі ж результати, а саме: активність СОД зростала на 30,3 та 15,6 %, КАТ – зростала на 20,6 % та знижувалась на 7,2 %, концентрація ВГ – зростала на 19,1 та 51,3 % у сироватці крові та гомогенаті печінки відповідно відносно групи КП. Співвідношення СОД/КАТ у сироватці крові залишалось практично однаковим між групами.

#### 5.5 Вивчення впливу фітокомпозиції на показники пероксидного окиснення ліпідів за умов цукрового діабету 2 типу

У групі КП спостерігалось значне накопичення продуктів ПОЛ, зокрема: у порівнянні з групою ІК концентрація ТБК-АП зростала на 107,1 та 85,5 %,

Таблиця 5.9

**Вплив фітокомпозиції на показники антиоксидантного захисту у сироватці крові та гомогенаті печінки на моделі цукрового діабету 2 типу, індукованого введенням стрептозотоцину та нікотинаміді (M±m)**

Група тварин	СОД, ум.од./л	КАТ, мкат/л	ВГ, ммоль/л	СОД/КАТ, ум.од.
	<i>У сироватці крові</i>			
ІК (n = 8)	3,17±0,15	3,42±0,14	0,86±0,04	0,93±0,05
КП (n = 10)	2,28±0,11*	2,53±0,11*	0,68±0,04*	0,93±0,07
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	2,81±0,14 <sup>#</sup>	2,84±0,12*	0,82±0,07	1,00±0,05
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	2,64±0,13 <sup>*#</sup>	3,08±0,16 <sup>#</sup>	0,79±0,06	0,88±0,07
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	2,97±0,14 <sup>#</sup>	3,05±0,17 <sup>#</sup>	0,81±0,07	1,00±0,08
	<i>У гомогенаті печінки</i>			
ІК (n = 8)	2,86±0,13	6,80±0,25	1,93±0,08	0,43±0,03
КП (n = 10)	2,31±0,11*	7,62±0,20*	1,15±0,07*	0,30±0,01*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	2,56±0,13	7,41±0,23	1,43±0,12*	0,35±0,02 <sup>*#</sup>
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	2,49±0,14	7,46±0,25	1,33±0,10*	0,34±0,03*
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	2,67±0,12 <sup>#</sup>	7,07±0,21	1,74±0,14 <sup>#</sup>	0,38±0,02 <sup>#</sup>

Примітки:

1. \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
2. # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
3. \$ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
4. n – кількість тварин у групі.

ДК – на 97,4 та 122,4 %, ГПЛ – на 34,9 та 42,5 % у сироватці крові та гомогенаті печінки (табл. 5.10) відповідно.

У референс-групі, які отримували «Арфазетин», відбувалось зниження продуктів ПОЛ відносно групи КП, а саме: концентрація ТБК-АП знижувалась на 32,3 та 33,6 %, ДК – на 36,2 та 37,9 %, ГПЛ – на 12,6 та 13,6 % у сироватці крові та гомогенаті печінки відповідно.

При застосуванні метформіну спостерігали дещо менше зниження: ТБК-АП – на 31,6 та 24,5 %, ДК – на 28,9 та 34,0 %, ГПЛ – на 8,9 та 15,7 % відносно групи КП у сироватці крові та гомогенаті печінки відповідно.

Ефект від застосування ФК перевищував активність обох референс-препаратів та у порівнянні з групою КП концентрація ТБК-АП знижувалась на 39,5 та 37,9 %, ДК – на 39,5 та 44,0 %, ГПЛ – на 15,4 та 21,4 % у сироватці крові та гомогенаті печінки відповідно.

При обрахунку антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) сироватки крові у групі КП було відмічено його зниження на 65,1 % у порівнянні з групою ІК, що свідчить про зсув балансу системи антиоксидантного захисту – ПОЛ в бік збільшення інтенсивності ПОЛ. У групі тварин, які отримували «Арфазетин», метформін, фітокомпозицію, у порівнянні з групою КП він зростав на 67,9; 88,8 та 106,3 % відповідно.

При обрахунку інтегративного індексу Ф (ІФ) було визначено, що у групі КП він знижувався на 52,0 %. Застосування референс-препаратів у порівнянні з групою КП збільшувало інтегративний індекс Ф на 63,9 та 41,7 % для груп, які отримували «Арфазетин» та метформін, відповідно. У групі тварин, які отримували ФК, інтегративний індекс Ф зростав на 86,1 % у порівнянні з групою КП, що перевищує результати груп тварин, які отримували «Арфазетин» та метформін, на 13,6 та 31,4 % відповідно.

Таблиця 5.10

**Вплив фітокомпозиції на показники пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові та гомогенаті печінки на моделі цукрового діабету 2 типу, індукованого введенням стрептозотоцину та нікотинаміді (M±m)**

Група тварин	ТБК, мкмоль/л	ДК, ммоль/л	ГПЛ, ум.од/л × 10 <sup>3</sup>	АПІ, ум.од	ПФ, ум.од.
	<i>Концентрація у сироватці крові</i>				
ІК (n = 8)	1,27±0,07	0,77±0,06	3,41±0,13	27,80±2,44	8,80±0,89
КП (n = 10)	2,63±0,10*	1,52±0,08*	4,60±0,18*	9,69±0,46*	2,18±0,09*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	1,78±0,10*#	0,97±0,08#	4,02±0,15*#	16,27±0,86*#	4,60±0,34*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	1,80±0,13*#	1,08±0,06*#	4,19±0,13*	18,22±1,95*#	4,71±0,44*#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	1,59±0,12*#	0,92±0,07#	3,89±0,13*#	19,99±1,78*#	5,93±0,56*#
	<i>Концентрація у гомогенаті печінки</i>				
ІК (n = 8)	9,85±0,31	3,17±0,14	4,68±0,12	6,96±0,31	1,98±0,11
КП (n = 10)	18,27±0,31*	7,05±0,18*	6,67±0,17*	4,19±0,15*	0,97±0,06*
П + «Арфазетин», 12 мл/кг (n = 10)	12,13±0,35*#	4,38±0,10*#	5,76±0,17*#	6,15±0,25#	1,57±0,09*#
П + Метформін, 150 мг/кг (n = 10)	13,79±0,29*#	4,65±0,14*#	5,62±0,16*#	5,41±0,14*#	1,33±0,05*#
П + ФК, 165 мг/кг (n = 10)	11,35±0,30*#§	3,95±0,15*#@§	5,24±0,17*#@	6,28±0,28#§	1,67±0,11#§

Примітки:

- \* – достовірно відносно групи інтактного контролю (p<0,05);
- # – достовірно відносно групи контрольної патології (p<0,05);
- @ – достовірно відносно групи, яка отримувала «Арфазетин» (p<0,05);
- § – достовірно відносно групи, яка отримувала «Метформін» (p<0,05);
- n – кількість тварин у групі.

## 5.6 Патоморфологічні дослідження тканин печінки за умов цукрового діабету 2 типу

При моделюванні цукрового діабету 2 типу структура печінки зазнавала виражених змін. Кровонаповнення судин ставало нерівномірним, балкова організація гепатоцитів порушувалась, синусоїди візуалізувались в окремих полях зору. У більшій частині гепатоцитів ядра ставали дещо гіперхромними і збільшеними, в частині клітин виявлявся каріорексис, каріопікноз та каріолізис. Цитоплазма уражених клітин просвітлювалась, або мала зернистість, що свідчило про розвиток білкової гіаліново-крапельної або гідропічної дистрофії, міжклітинні контакти частково порушувались (рис. 5.4). Макрофагальна активність була незначною, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація портальних трактів вогнищевою (рис. 5.4).

Застосування референс-препарату «Арфазетин» з метою корекції у тварин з ЦД 2 типу встановило наступні структурні зміни печінки. Центральні вени залишались дещо розширеними, проте не містили еритроцитів. В централобулярних помірно розширених синусоїдах, візуалізувалася незначна кількість лімфо-та гістіоцитів (рис. 5.5). Балкова організація гепатоцитів залишалась збереженою. Цитоплазма частини клітин мала виражені ознаки білкової дистрофії, міжклітинні контакти залишались пошкодженими (рис. 5.5). Переважна більшість ядер були гіперхромними, мали чіткі контури, поряд із цим спостерігався апоптоз клітин. Лімфо-гістіоцитарна інфільтрація портальних трактів зменшувалась.

Застосування метформіну у тварин з ЦД 2 типу різко вплинуло на відновлення структури печінки. В зонах портальних трактів виявлено посилення регенераторної активності клітин, збільшення кількості двоядерних гепатоцитів (рис. 5.6). Балкова організація залишалась збереженою, просвіти синусоїдів добре візуалізувались, містили поодинокі макрофаги. Цитоплазма клітин ставала насиченою, міжклітинні контакти відновлювались. Ядра ставали гіперхромними.

Корекція ФК потенціувала збереження гепатоцитів та відновлення їх організації. Гістологічне дослідження виявило відновлення часточкової будови, збереження центролобулярних гепатоцитів, різке зменшення повнокров'я центральних вен (рис. 5.7). Просвіти синусоїдів добре контурувались, практично не містили макрофагів, або їх кількість була незначною. Цитоплазма гепатоцитів залишалась переважно гомогенною, еозинофільною, міжклітинні контакти залишались збереженими, контури клітин – однотипними. Збільшувалась кількість двоядениних гепатоцитів.

У судинах портальних трактів спостерігалось нерівномірне кровонаповнення, незначний периваскулярний набряк, лімфо-та гістіоцитарна інфільтрація незначна.

#### 5.7 Патоморфологічні дослідження тканин підшлункової залози за умов цукрового діабету 2 типу

При патогістологічному дослідженні підшлункової залози тварин з ЦД 2 типу виявлено, що в стромі візуалізувались розширені та повнокровні судини, місцями із ділянками агрегації еритроцитів, вираженим периваскулярним набряком, який поширювався перицелюлярно. Міжацинарна строма була дещо набухшою, містила значну кількість лімфо-та гістіоцитів (рис. 5.8). Ацинуси мали різну величину та форму, секреторні клітини збільшувались у розмірах, що різко зменшувало їх просвіти. В острівцях Лангерганса альфа-клітини були нечисленними, локалізувались переважно в периферичних відділах острівців, в окремих клітин спостерігався каріопікноз. Помірна кількість  $\beta$ -клітин, дещо змінених форм, окремі із ознаками дистрофічних змін, переважала в центральних відділах острівців (рис. 5.8). Судини дрібних калібрів були повнокровними, із ознаками еритростазів та вираженою периваскулярною лімфо- та гістіоцитарною інфільтрацією (рис. 5.8).

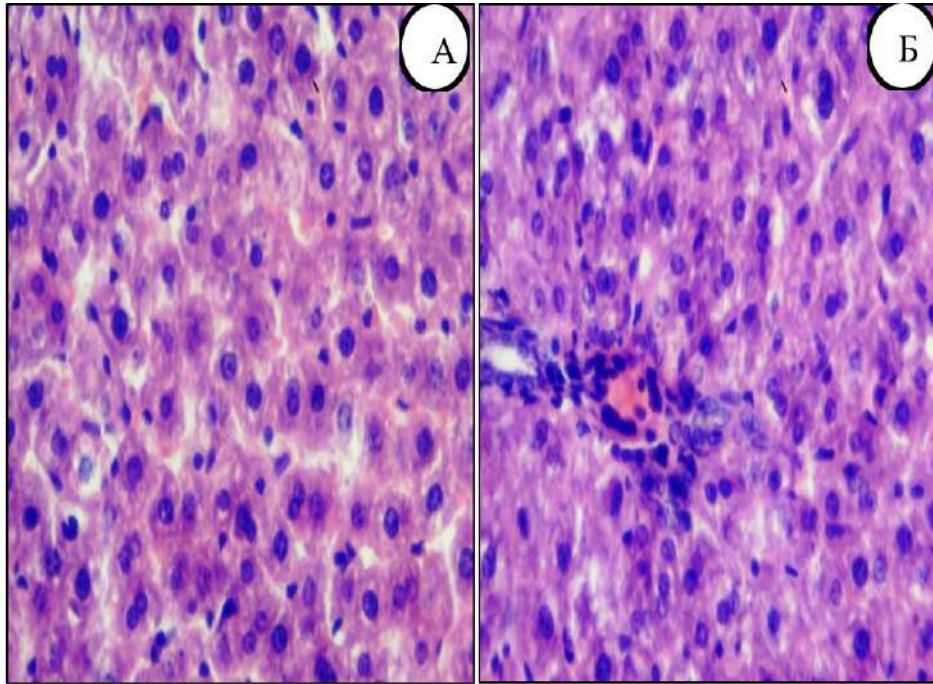


Рис. 5.4 Печінка щура після індукції цукрового діабету 2 типу. Порушення балкової організації, дистрофічні зміни клітин переважно середньої третини часточки (А). Виражена дистрофія гепатоцитів в перипортальних трактах, вогнищева помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація периваскулярних просторів (Б). Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

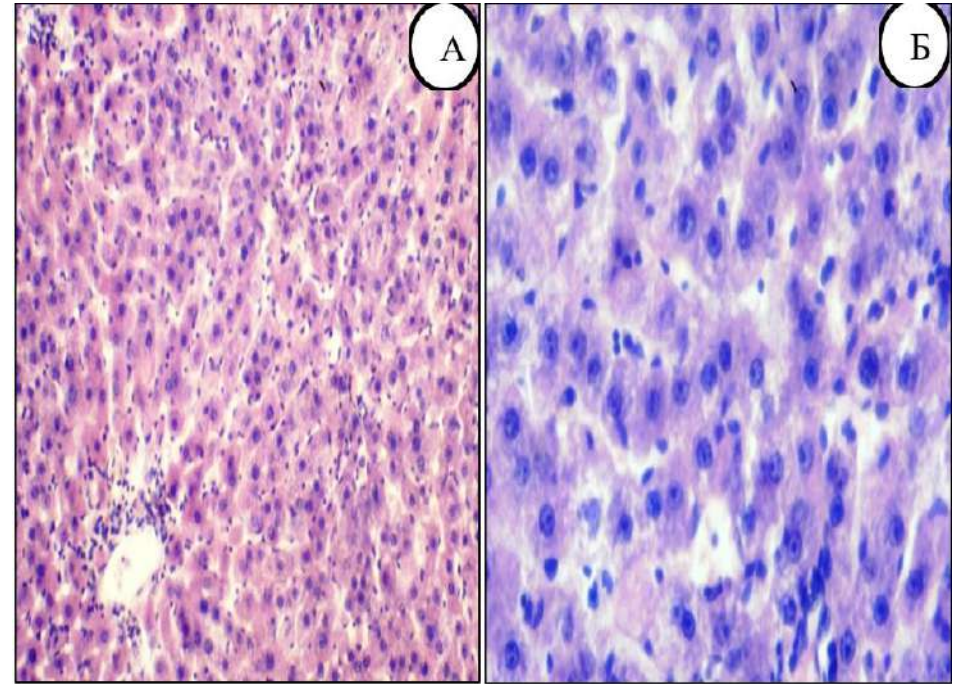


Рис. 5.5 Печінка щура після індукції цукрового діабету 2 типу та застосування референс-препарату «Арфазетин». Посилена лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація центролобулярної зони часточки. Зб.  $\times 100$  (А). Білкова дистрофія гепатоцитів, порушення міжклітинних контактів. Зб.  $\times 200$  (Б). Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином.



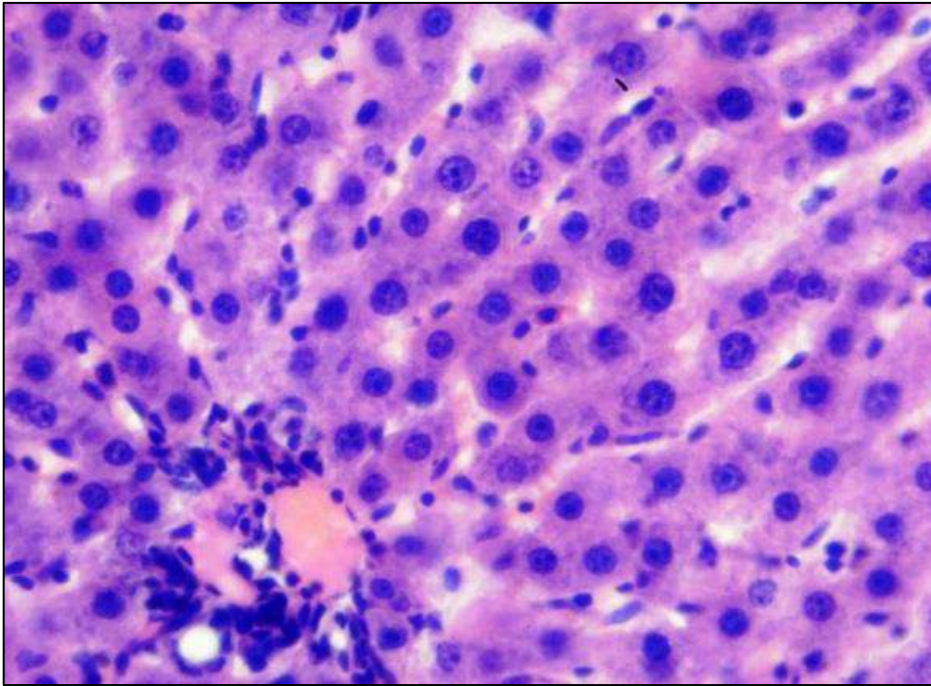


Рис. 5.6 Печінка щура після індукції цукрового діабету 2 типу та застосування референс-препарату метформін. Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

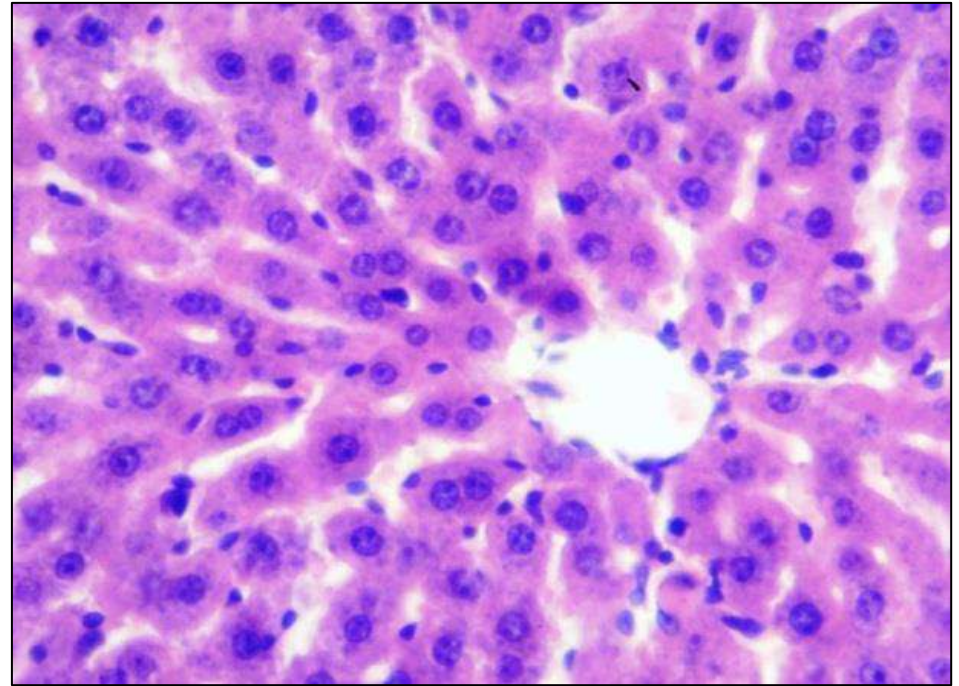


Рис. 5.7 Печінка щура після індукції цукрового діабету 2 типу та застосування фітокомпозиції. Збереження центролобулярних гепатоцитів, збільшення двоядерних клітин. Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

Застосування референс-препарату «Арфазетин» з метою корекції у тварин з ЦД 2 типу вплинуло на структуру підшлункової залози. Встановлено, що кровонаповнення судин залишалось нерівномірним, проте зменшилась кількість еритростазів. У периваскулярних просторах великих судин спостерігався помірний набряк, проте клітинна інфільтрація зменшувалась. Лімфо-гістіоцитарна інфільтрація міжацинарної строми була незначною. Розміри окремих ацинусів збільшувались через підвищену секреторну активність епітеліоцитів.

В острівцях Лангерганса спостерігалась вогнищева гіперплазія альфа-клітини, які локалізувалися переважно в периферичних відділах острівців. Більшість  $\beta$ -клітин центральних відділів острівців мали дещо гіпертрофовані ядра та дещо більшу площу цитоплазми (рис. 5.9).

Метформін також мав вплив на структурні компоненти підшлункової залози. Встановлено, що його застосування знижувало повнокров'я судин, периваскулярний набряк, та набряк міжацинарної строми. Візуалізувалась помірна лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація. В острівцевому апараті залози спостерігались помірні дистрофічні зміни клітин, які поєднувались із дрібними вогнищами гіперплазії альфа-клітин периферичних зон (рис. 5.10).

При корекції ФК гістологічне дослідження підшлункової залози виявило незначне повнокров'я судин м'язового типу з вогнищевою агрегацією еритроцитів незначну структурну реорганізацію секреторних клітин ацинусів, помірне зменшення гомогенних зон клітин, незначне розширення їх просвітів, що свідчило про зменшення дистрофічних змін та секреторних функцій клітин. У міжацинарній пухкій сполучній тканині помітно зменшувалась лімфо-та гістіоцитарна інфільтрація, у поєднанні із помірним набряком. Добре візуалізувались вивідні протоки. Площа острівців практично не змінювалась, у клітинах центральної зони спостерігалась виражена гіпертрофія ядер, у периферичних ендокриноцитах – мала місце посилена базофілія (рис. 5.11).

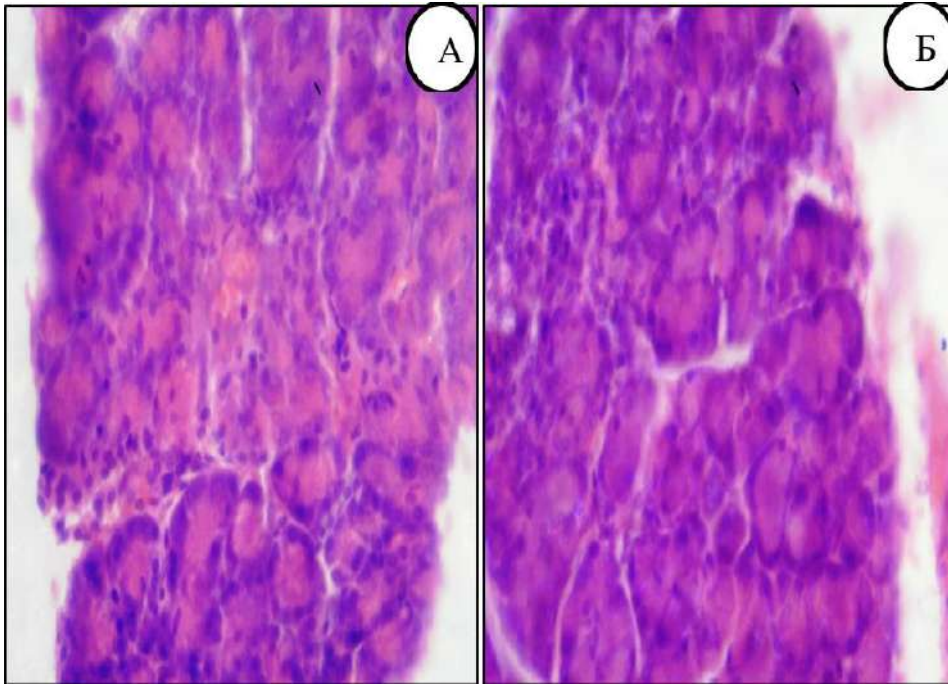


Рис. 5.8 Підшлункова залоза щура після індукції цукрового діабету 2 типу. Збільшене кровонаповнення судин строми місцями із еритростазами (А). Виражена лімфо-гістіоцитарна інфільтрація острівців та периацинарної строми (Б). Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

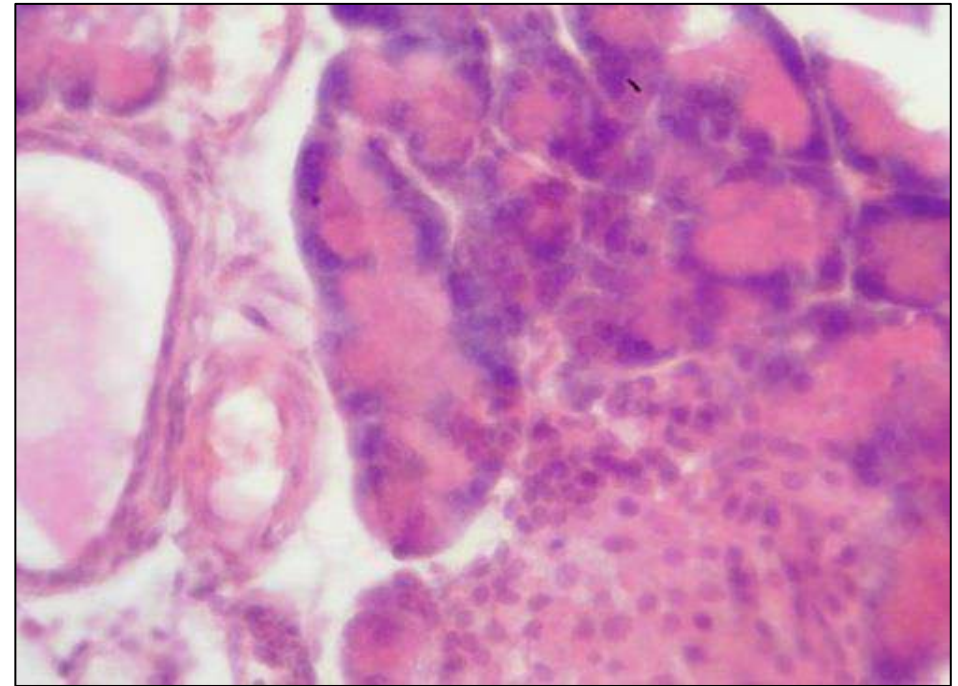


Рис. 5.9 Підшлункова залоза щура після індукції цукрового діабету 2 типу та застосування референс-препарату «Арфазетин». Вогнищева гіперплазія альфа – клітин та гіпертрофія ядер  $\beta$ -клітин. Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.



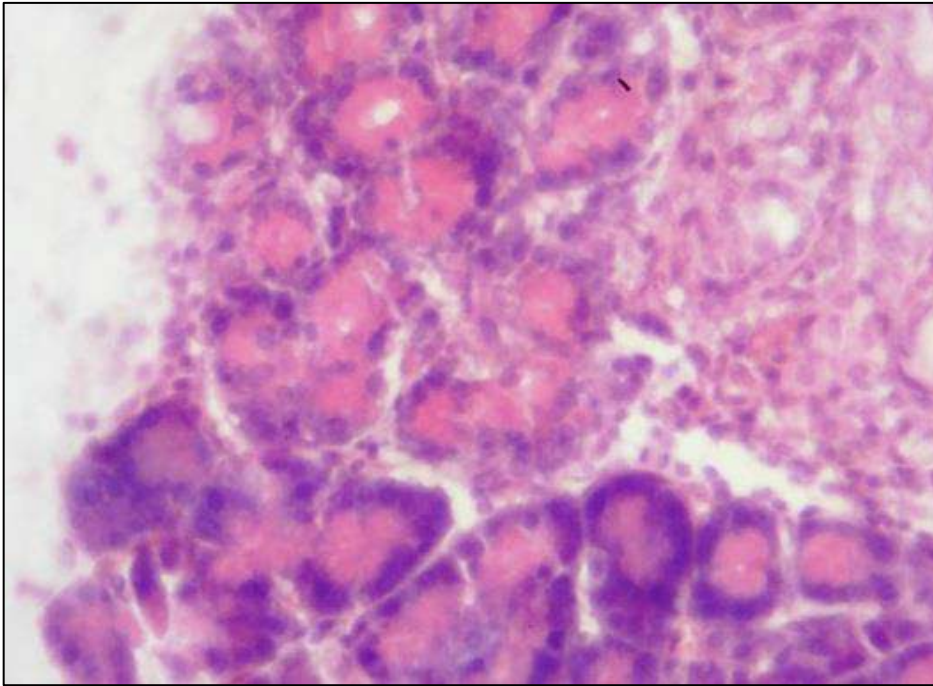


Рис. 5.10 Підшлункова залоза щура після індукції цукрового діабету 2 типу та застосування референс-препарату метформін. Помірні дистрофічні зміни клітин, дрібні вогнища гіперплазії альфа-клітин периферичних зон острівців. Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

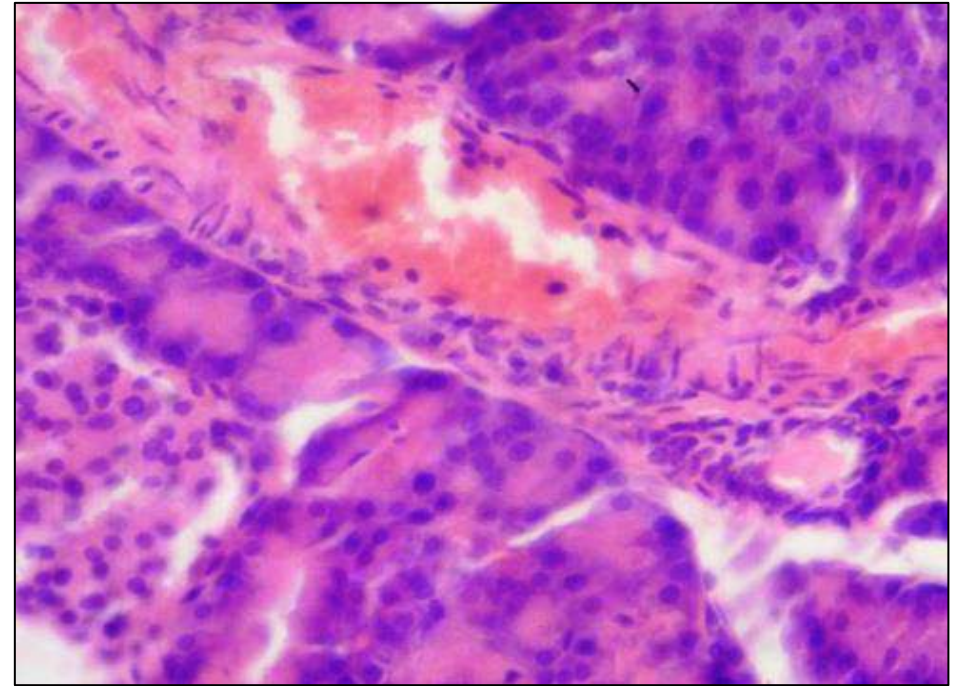


Рис. 5.11 Підшлункова залоза щура після індукції цукрового діабету 2 типу та застосування фітокомпозиції. Виражена гіпертрофія ядер клітин центральної зони острівців. Мікрофото: забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

### ***Висновки до розділу 5:***

1. Встановлено, що після застосування фітокомпозиції відбувалось зниження базальної глікемії на 39,9 % у порівнянні із КП, що перевищувало ефект «Арфазетину» та відповідало активності метформіну. Також фітокомпозиція запобігала зростанню глікемії на 39-43 % відносно контрольної патології після «глюкозного навантаження», нормалізуючи її до показників інтактного контролю. У короткому інсуліновому тесті підтверджена інсулінсенсibiliзуюча активність, в адреналіновому – зниження реакції до катехоламінів.

2. При застосуванні ФК ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ знижувались на 40,5 % та 35,0 % відповідно відносно групи контрольної патології, а ХС ЛПВЩ дещо збільшувався, тригліцеридемія знижувалась на 35,2 % відносно КП, що відповідно зменшувало й КА на 37,7 %, що на 13,8 % та 10,9 % нижче від груп референс-груп, які отримували «Арфазетин» та метформін відповідно.

3. Фітокомпозиція знижувала процеси цитолізу та холестазу, що підтверджено зниженням маркерних ферментів. На фоні покращення функції печінки, відбувалось зниження інтенсивності ендогенної інтоксикації та катаболізму, що підтверджувало зниження МСМ<sub>1</sub> – на 16,2 % та МСМ<sub>2</sub> на 22,2 % відносно контрольної патології.

4. Фітокомпозиція спричиняла корегуючий ефект на антиоксиданту систему, збільшуючи активність СОД і КАТ на 30,3 та 20,6 % у сироватці крові. Концентрація ВГ зростала на 19,1 % у сироватці крові та на 51,3 % у гомогенаті печінки відносно контрольної патології. Застосування ФК нормалізувало антиоксидантно-прооксидантний індекс та інтегративний індекс Ф, збільшуючи їх на 106,3 % та 86,1 % відповідно.

5. Застосування фітокомпозиції суттєво вплинуло на структурне відновлення гепатоцитів та різко зменшило дистрофічні зміни панкреатоцитів, проте повного структурного відновлення острівцевого апарату не відбулось.

*Наукові праці, що опубліковані за матеріалами розділу*

1. Дуб А.І., Кліщ І.М. Вплив нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці, на ліпідний спектр крові при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №2 (59). С. 38–43.

2. Дуб А.І. Зміни вуглеводного обміну після корекції новою фітокомпозицією при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: збірник матеріалів доповідей*, м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 219.

3. Дуб А.І. Дослідження гіполіпідемічної активності нової фітокомпозиції на основі шовковиці білої при цукровому діабеті 2 типу. *Перший крок в науку – 2019: матер. XVI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю*, м. Вінниця, 18-19 квітня 2019 р. Вінниця, 2019. С. 435.

4. Дуб А.І., Стечишин І.П. Дослідження чутливості до інсуліну при експериментальному цукровому діабеті 2 типу та його корекції новою фітокомпозицією. *Хімія природних сполук: матеріали V всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю*, м. Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 81-82.

5. Дуб А.І. Вплив фітокомпозиції на показники цитолізу та холестазу за умов експериментального цукрового діабету 2 типу. *«YOUNG SCIENCE 2.0»: мат. всеукр. наук.-практ. інтернет-конф.*, Київ, 20 листопада 2020 р. Київ, 2020. С. 34-35.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет (ЦД) – це складний хронічний прогресуючий стан організму, який вимагає позиттивного лікування, призводить до значної захворюваності, передчасної смертності та значних витрат для систем охорони здоров'я усіх країн [194]. Найбільше занепокоєння викликає те, що захворюваність та поширеність ЦД стрімко зростає: якщо у 2000 р. нараховували 151 млн хворих, то у 2019 р. ця кількість зросла до 463 млн. На кожен діагностований випадок припадає ще один недіагностований. Також з кожним роком зростає кількість смертей, пов'язаних з діабетом, у людей віком до 60 років [206, 221, 248].

Причиною такої тенденції є поєднання спадковості та факторів навколишнього середовища – швидкий економічний розвиток та урбанізація, підвищене споживання нездорової їжі, куріння, вживання алкоголю та сидячий спосіб життя, що призводить до підвищення індексу маси тіла та базальної глікемії. Поєднання цих факторів ризику сприяє неконтрольованому поширенню ЦД [179, 194, 221, 249].

Складністю стає і те, що прогресування ЦД від порушеної базальної глікемії відбувається досить повільно, часто безсимптомно та відповідно не діагностується [206].

Втрата кількості та/або функціональності  $\beta$ -клітин є ключовим механізмом, що призводить до двох основних типів ЦД – автоімунного (ЦД 1 типу) та опосередкованого метаболічними механізмами (ЦД 2 типу), який розвивається у 90-95 % серед усіх хворих [194, 218, 242].

ЦД 2 типу виникає через поступову втрату секреції інсуліну, що частково може бути пов'язано з ожирінням, зниженням функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози, тривалою гіперглікемією. У хворих з ЦД 2 типу розвивається інсулінорезистентність, яка коливається від відносного дефіциту до повного секреторного дефекту інсуліну [33, 43, 194].

До «хвороб неправильного способу життя» також можна віднести й метаболічний синдром (МС), поширеність якого є прямо пропорційною до поширеності ожиріння у світі. Він охоплює такі фактори ризику, як абдомінальне ожиріння (об'єм талії понад 88 см у жінок або понад 102 см у чоловіків); артеріальна гіпертензія (понад 130/85 мм рт. ст.); гіперглікемія натще (більше ніж 6,1 ммоль/л); гіпертригліцеридемія (понад 1,7 ммоль/л); зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (нижче 1 ммоль/л у чоловіків та 1,3 ммоль/л у жінок) [58, 179, 271, 320, 326].

Основою МС є накопичення жирової тканини та порушення функції тканин, що в свою чергу призводить до інсулінорезистентності. МС характеризується збільшенням ОС, який сприяє розвитку запалення, порушенню функції судин та атеросклерозу. Прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини, лептин, адипонектин, інгібітор активатора плазміногену та резистин, виділяються із збільшеної жирової тканини, що змінює та негативно впливає на синтез та/або дію інсуліну [76, 119, 271, 320].

Ряд досліджень продемонстрував сильний зв'язок МС та його компонентів із ризиком розвитку ЦД 2 типу [179]. Якщо гіперглікемія, пов'язана із цими захворюваннями, не контролюється, це призводить до перепродукції АФО, які, в свою чергу, викликають дисфункцію  $\beta$ -клітин та інші вторинні ускладнення [279].

ЦД є важливою проблемою охорони здоров'я у всьому світі. Він викликає безліч ускладнень, серед яких серцево-судинні захворювання, діабетична ретинопатія, нейропатія та нефропатія [194, 249].

Витрати на лікування ЦД становлять 10 % світових витрат на охорону здоров'я (760 млрд. доларів США) [248]. Зокрема щорічні прямі витрати на лікування ЦД втричі перевищують середні витрати на охорону здоров'я на душу населення, а за наявності мікро- та макросудинних ускладнень – більш ніж у 9 разів [221].



Чинні клінічні рекомендації підтверджують, що для контролю рівня глікованого гемоглобіну та рівня глікемії у сироватці крові пацієнти повинні використовувати один із семи класів препаратів, затверджених Американською діабетичною асоціацією (ADA): метформін (бігуаніди), похідні сульфонілсечовини, тіазолідиніони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, інгібітори натрієвого котранспортера глюкози та інсулін [151, 331].

Проте досвід застосування синтетичних гіпоглікемічних засобів продемонстрував поступовий розвиток толерантності та безліч їх побічних ефектів: збільшення маси тіла, шлунково-кишкові побічні ефекти (діарея, нудота, диспепсія), лактоацидоз (біль у животі, анорексія, гіпотермія, млявість, нудота, дихальна недостатність, блювота), набряки, головний біль, запаморочення, нудота, реакції гіперчутливості, дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти, погіршення серцевої недостатності, остеопороз та підвищений ризик раку сечового міхура та ін. [59, 64, 169, 184, 257, 267, 287, 312, 318].

Зважаючи на високі витрати на лікування ЦД та недоліки синтетичних гіпоглікемічних засобів, надзвичайно актуальним завданням фармації є пошук нових ефективних, доступних та безпечних препаратів для лікування метаболічних порушень.

Багато дослідників та лікарів все частіше повертаються до фітотерапевтичних засобів, які можуть використовуватись на початкових стадіях захворювання поряд з дієтотерапією, а у складніших випадках бути частиною комплексного лікування разом із синтетичними препаратами, що дає можливість зменшувати дозу останніх та відповідно менший ризик розвитку побічних ефектів [61, 102, 222, 325].

На додаток до поліпшення чутливості до інсуліну, лікування ЦД має також зосереджуватись на відкритті нових сполук з інсуліноміметичним ефектом [212, 264].

Серед біологічно активних речовин рослин сімейство поліфенолів охоплює широкий спектр молекул, які за рахунок антиоксидантних, протизапальних та інших властивостей, дають можливість використання їх з метою лікування та профілактики метаболічних порушень [217, 331].

Відомо близько 1000 рослин, які використовувались в народній медицині при ЦД [170]. Серед фітопрепаратів, представлених на ринку України, є лише 2 рослинних збори: «Арфазетин» (містить пагони чорниці, стулки квасолі, кореневища з коренями елеутерококу, плоди шипшини, траву хвоща польового, траву звіробою, квітки ромашки) та «Садіфіт» (містить пагони чорниці, стулки квасолі, бульби топінамбура, листя стевії, чаю зеленого та м'яти перцевої) та дві лікарських рослинних сировини – стулки квасолі та пагони чорниці [38, 88].

Окрім стулок квасолі та пагонів чорниці, які входять до зареєстрованих рослинних зборів, проаналізувавши результати іноземних та вітчизняних досліджень щодо лікування ЦД та МС, нас зацікавила сировина шовковиці білої, яка містить велику кількість біологічно активних речовин, здатних виявляти антидіабетичні властивості.

Метою нашого дослідження стало встановлення специфічної фармакологічної активності фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної.

За результатами фітохімічних досліджень для отримання сухих екстрактів стулок квасолі було обрано вміст етанолу 60-40 %, для пагонів чорниці – 70-50 %, для листя шовковиці білої – 80-70 % у водно-спиртовому екстрагенті, що забезпечує максимальну екстракцію біологічно активних речовин із лікарської рослинної сировини [14, 20, 56, 109, 196, 205, 315].

В отриманому екстракті шовковиці виявлено хлорогенову і ферулову кислоти, кверцетин, кемпферол та 1-деоксиноіриміцину (DNJ або 1- deoxynojirimosin, моранолін) (ВЕРХ); в екстракті квасолі – мірицетин, кверцетин, кемпферол; в екстракті чорниці – хлорогенова, кофейна і ферулова кислоти, мірицетин, кверцетин, кемпферол [14, 23-27, 109, 253, 337].

За умов ОТТГ у нормоглікемічних щурів було встановлено умовно-ефективну дозу для ЕШ - 200 мг/кг, ЕК – 75 мг/кг, ЕЧ – 50 мг/кг [51, 55]. Після отримання результатів, нами було прийнято рішення об'єднати досліджувані екстракти у фітокомпозицію у співвідношенні встановленої дози, а саме – до складу ФК увійшло 4,0 масових частки ЕШ, 1,5 масових частки ЕК та 1,0 масова частка ЕЧ.

Наступним етапом було дослідження рівня базальної глікемії після семиденного введення та встановлення умовно-ефективної дози розробленої ФК за умов аліментарної гіперглікемії. Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок, що після тижневого застосування в усіх дослідних групах тварин, які отримували ФК, спостерігали виражену гіпоглікемічну дію, яка у дозі 85 мг/кг та 125 мг/кг відповідала активності референс-препарату «Арфазетин», а починаючи із дози 165 мг/кг перевищувала її та достовірно не відрізнялась від ефекту метформіну. Проведення дослідження за умов ОТТГ підтвердило попередні результати, зокрема концентрація глюкози у сироватці крові тварин, які отримували ФК у дозі 165 мг/кг, була нижчою на 10,3 %, 15,1 %, 16,8 %, 13,8 % відносно групи тварин, які отримували «Арфазетин» [12]. Для подальших досліджень ФК була обрана доза 165 мг/кг (в перерахунку на ЕШ – 100 мг/кг), яка за гіпоглікемічною дією у нормоглікемічних тварин переважала активність збору «Арфазетин».

Важливим етапом досліджень нових сполук є встановлення безпеки їхнього застосування. За результатами вивчення гострої токсичності встановлено, що сухі екстракти та фітокомпозиція не викликали загибелі тварин та ознак інтоксикації при введенні у дозі 5000 мг/кг. Зважаючи на це, за класифікацією К. К. Сидорова їх можна віднести до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг).

Наступним етапом було дослідження впливу ФК на ліпідний спектр крові щурів. Для цього нами було використано твінову модель гіперліпідемії, яка є досить простою у виконанні, а також швидкою (одноразове введення

твін-80 викликає підвищення рівня ліпідів через 8-10 год) та економічно доступною. Дана модель рекомендується для скринінгу гіполіпідемічної активності нових сполук у щурів [99].

З огляду на отримані результати ФК виявляє виражену гіполіпідемічну активність, знижуючи концентрацію ЗЛ, ЗХС та ТГ на 15,73 %, 33,51 % та 36,45 % відповідно відносно контрольної патології. Також відмічали зростання ХС ЛПВЩ на 20,69 % та зниження ХС ЛПНЩ на 49,15 % відносно групи КП, що відповідало активності референс препарату. Обрахований КА, який є показником балансу між фракціями холестеролу, був нижчим від КП на 29,27 % [21]. Підтвердження гіполіпідемічної активності ФК на скринінговій моделі дало підстави для дослідження ліпідного спектру і на моделях ЦД 2 та МС.

Відомо, що ключовим фактором патогенезу ожиріння, МС та ЦД 2 є ІР. Це патологічний стан, при якому клітини-мішені не реагують на нормальний рівень циркулюючого інсуліну [241].

Інсулін має безліч фізіологічних функцій, включаючи стимуляцію утилізації вуглеводів, синтезу глікогену, білка, гальмування утилізації жирів, а також пригнічення ліполізу та стимуляцію ліпогенезу. У нормальних умовах інсулін зв'язується з рецепторами і викликає каскадну передачу сигналу, що опосередковують регуляцію метаболізму глюкози та транспорту глюкози, а також сприяють синтезу глікогену [34, 241, 264].

При гіперглікемії автоокислення глюкози збільшує утворення активних форм кисню (АФО), що перевищують здатність систем антиоксидантного захисту нейтралізувати їх, викликаючи тим самим ОС, при якому виникає дисфункція  $\beta$ -клітин та інші вторинні ускладнення, що і є причиною розвитку діабету, його прогресування та виникнення ускладнень [235, 279].

Для дослідження ефективності ФК в умовах предіабету нами було використано дексаметазонову модель, яка при використанні у молодих щурів викликає інтолерантність до глюкози, ІР та гіперінсулінемію [40].

Результати дослідження ефективності ФК на цій моделі оцінювали за умов проведення орального глюкозотолерантного, адреналінового та короткого інсулінового тестів.

Встановлено, що різниця базальної глікемії до і після експерименту при застосуванні ФК була нижчою на 19,0 % відносно групи КП, а після «глюкозного навантаження» ФК стримувала зростання глікемії на 21,4 %, 24,8 %, 26,7 %, 18,9 %, 7,8 % через 30, 60, 90, 120 та 180 хв відповідно відносно групи КП, що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувало ефект «Арфазетину» на 30, 60 та 90 хв від початку тесту. Для кращого трактування ОТТГ ми обраховували глікемічні коефіцієнти, які при застосуванні ФК не перевищували нормальних значень. Щоб оцінити ступінь чутливості до інсуліну розраховували коефіцієнт чутливості до інсуліну за результатами короткого інсулінового тесту, який становив 45,7 %, що достовірно перевищувало ефект «Арфазетину». Також ФК стримувала зростання адреналіної гіперглікемії на 42,9 %, 70,2 % через 30 та 90 хв відповідно відносно групи КП [15].

Запалення печінки є встановленим фактором ризику розвитку інсулінорезистентності та непереносимості глюкози. ІР та непереносимість глюкози, у свою чергу, можуть стимулювати розвиток та прогресування запалення печінки та гепатостеатозу, тим самим підживлюючи та сприяючи порочному колу, яке, як вважають, відіграє ключову роль у метаболічному синдромі [172].

Печінка – це інсуліночутливий орган, який відповідає за регулювання енергетичного гомеостазу. Фактор некрозу пухлини- $\alpha$  відіграє ключову роль у виникненні клітинної резистентності до інсуліну, що погіршує передачу сигналу інсуліну, а печінкова інсулінорезистентність може збільшити вироблення печінкової глюкози та призвести до гіперглікемії [241].

Для моделювання метаболічного синдрому нами була обрана високофруктозна дієта. Як відомо, основне навантаження фруктоза чинить

на печінку, адже вона повністю поглинається і метаболізується гепатоцитами, використовується для синтезу жирних кислот та глікогену. Проте, зважаючи на те, що глікогенутворююча функція печінки обмежена, то при надходженні надмірних кількостей фруктози, вона використовуватиметься в основному для синтезу жирних кислот, що сприяє ожирінню, дисліпідемії, МС, стеатозу, які є взаємопов'язаними та взаємопідсилюючими [181, 273, 286, 288].

Після 6 тижнів введення фруктози було встановлено виражені зміни у вуглеводному обміні за умов ОТТГ, які притаманні МС. Після цього було розпочато 4-х тижневе лікування ФК та проведений повторний тест. У досліджуваній групі тварин базальна глікемія після моделювання МС зросла на 15,4 %, а після введення ФК знизилась на 5,5 %. Зміни в глікемічних кривих за умов ОТТГ до та після введення ФК були більш виразні: ФК стримувала зростання глікемії на 20,7; 25,4; 17,6; 15,5 та 16,8 % через 30, 60, 90, 120 та 180 хв від початку тесту відносно КП. Також відмічали нормалізацію глікемічних коефіцієнтів. Розвиток адреналінової глікемії зменшувався на 13,8 та 10,9 % через 30 та 90 хв від початку тесту, а коефіцієнт чутливості до інсуліну зростав на 18,9 % відносно групи КП [49, 55].

Застосування ФК знижувало концентрацію загальних ліпідів на 20,1 %, загального холестеролу – на 28,6 %, тригліцеридів – на 35,1 % відносно групи контрольної патології. Фракційний склад також зазнавав суттєвих змін, зокрема ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ знижувався на 50,6 % та 36,4 % відповідно відносно групи контрольної патології, а ХС ЛПВЩ становив 51,8 % від загального холестеролу у цій групі. Також відповідно нормалізувався коефіцієнт атерогенності, який становив 1,01 ум. од., що перевищує активність рослинного збору «Арфазетин» та метформіну [48, 51].

Важливим при дослідженні роботи печінки є визначення маркерних ферментів цитолізу та холестази. У групі тварин, які отримували ФК, активність АсАТ була нижчою на 8,9 %, АлАТ – на 24,2 % порівняно з групою КП. Активність ЛФ та концентрація ЗБ не мала достовірної різниці

між групами тварин. Визначення МСМ, які є маркерами ендогенної інтоксикації, показало значну активність ФК, що перевищувала активність референс препаратів на 17,7 %, 5,4 % відносно групи тварин, які отримували настій збору «Арфазетин», та на 21,5 % та 22,2 % відносно групи тварин, що отримували метформін, для МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub> відповідно [44].

Оксидативний стрес, який регулюється за рахунок балансу виробництва АФО та активності системи АОЗ, відіграє вирішальну роль у патогенезі ендокринних захворювань та їх ускладнень. Надмірне вироблення АФО та нітрогену може реагувати практично з усіма біомолекулами, що призводить до окислювального ураження [264, 271].

На моделі МС у групі КП чітко прослідковувався дисбаланс цих систем. Активність СОД та КАТ у сироватці крові знижувалась на 29,3 та 46,7 % відповідно відносно групи ІК, а концентрація ВГ знижувалась на 21,5 %. В гомогенаті печінки отримали схожі результати, зокрема активність СОД знижувалась на 21,6 %, концентрація ВГ – на 47,0 %, хоча активність КАТ зросла – 19,1 % у порівнянні з групою ІК. Паралельно відбувалась активізація процесів ПОЛ, про що свідчить зростання ТБК-АП на 85,7 %, ДК – на 82,1 %, ГПЛ – на 37,6 % у сироватці крові та на 72,0; 97,1 та 59,5 % відповідно у гомогенаті печінки відносно групи ІК. Співвідношення СОД / КАТ у сироватці крові відповідно зросло на 37,1 % відносно ІК, антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) сироватки крові був достовірно нижчим на 71,5 %, інтегративний індекс Ф – на 25,6 %. Наведені зміни можна пояснити виснаженням системи антиоксидантного захисту на фоні зростання процесів ПОЛ внаслідок тривалої високофруктозної дієти та компенсаторним відновленням активності КАТ.

Гіперглікемія збільшує вироблення вільних радикалів та концентрацію малонового діальдегіду та кон'югованих дієнів у сироватці крові, які є маркерами клітинного ураження вільними радикалами, що і було відмічено в експерименті [329].

У групі тварин, що отримували ФК, відновлювалась активність антиоксидантних ферментів, що перевищувало активність референс-препаратів. У сироватці крові активність СОД зростає на 36,4 %, КАТ – на 59,6 %, концентрація ВГ збільшилась на 17,7 % відповідно відносно групи КП, а у гомогенаті печінки СОД і КАТ – на 21,2 та 59,6 %, а ВГ – на 54,2 %. Також зменшувалась інтенсивність процесів ПОЛ у сироватці крові та гомогенаті печінки: ТБК-АП – на 33,0 та 33,1 %, ДК – на 35,9 та 38,6 %, ГПЛ – на 19,4 та 19,7 % відповідно відносно КП. Вказані зміни віддзеркалювали обраховані коефіцієнти, а саме: АПІ зростає на 145,7 %, інтегративний індекс Ф – на 31,1 %.

Наступним етапом стало дослідження антидіабетичних властивостей ФК на моделі ЦД 2 типу. Відомо безліч експериментальних моделей, проте найвідомішою та найбільш часто використовуваною є застосування антибіотика стрептозотоцину (СТЗ), який індукує дефіцит інсуліну завдяки своїй селективній цитотоксичності на  $\beta$ -клітини підшлункової залози, спричиненій алкілуванням ДНК та утворенням оксиду азоту (NO). Впливаючи на метаболізм глікогену та ліпідів, викликає структурні та функціональні порушення в печінці, такі як запалення, некроз та гостра печінкова недостатність [40, 186, 329].

Для моделювання саме інсуліннезалежного діабету, ми використовували додатково НА, який вводили перед ін'єкцією СТЗ. Таке профілактичне введення дозволяє захистити острівцеву масу, зменшуючи прояви цитотоксичності СТЗ, викликаючи помірну та стабільну гіперглікемію натще та вторинну ІР, що і спостерігали в експерименті [40].

Визначивши базальну глікемію через два тижні після індукції діабету, спостерігали значне зростання на більш ніж 70 % відносно вихідного рівня у кожній з груп та після всього періоду введення плацебо у групі КП залишалась практично не зміненою. Проведення ОТТГ підтвердило розвиток вуглеводних змін після індукції діабету. Лікування ФК впродовж 4-х тижнів



чинило позитивний вплив на вуглеводний обмін, що виявлялось у зниженні базальної глікемії на 39,9 %, що відповідало активності метформіну та достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувало активність ПП «Арфазетин». Також ФК стримувала зростання глікемії на 39-43 % відносно КП після «глюкозного навантаження», нормалізуючи її до показників ІК. Отримані результати відповідають активності метформіну та достовірно перевищують ефективність «Арфазетину». Обрахунок глікемічних коефіцієнтів також підтвердив їх зниження відносно значень до лікування. У короткому інсуліновому тесті виявлено покращення чутливості до інсуліну: у групі КП коефіцієнт чутливості становив 17,1, тоді як у групі тварин, що отримували ФК, він зростав до 36,7, що може бути проявом інсулінсенсibiliзуючої активності хлорогенової кислоти, яка має подібну терапевтичну дію до метформіну [305, 333].

Введення адреналіну після застосування ФК викликало порівняно меншу глікемію відносно групи КП – через 30 та 90 хв глікемія зростала на 53,8 та 84,1 %, що практично відповідало показникам ІК.

Зважаючи на те, що при ІР механізм регуляції ліпідів порушений: вивільнення вільних жирних кислот з жирової тканини і секреція ЛПДНЩ печінкою будуть підвищені, а гідроліз їх ліпопротеїдліпазою знижений, що призводить до зростання кількості циркулюючих, багатих ТГ ліпопротеїдних частинок [105, 130], тому доцільним було детальніше вивчення ліпідного спектру крові.

У групі КП спостерігали характерне зростання ТГ – на 125,6 %, ЗХС – на 62,9 % та проатерогенних фракцій на 139,4 %, 122,2 % для ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ відповідно відносно ІК. При застосуванні ФК відмічали м'який корегуючий вплив, який чітко спостерігався при визначенні фракційного складу: ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ знижувались на 40,5 % та 35,0 % відповідно відносно групи КП, а ХС ЛПВЩ підвищувався на 4,3 %, тригліцеридемія знижувалась на 35,2 % відносно групи КП, що відповідно зменшувало й КА на 37,7 %, що на 13,8 %

та 10,9 % нижче ( $p < 0,05$ ) відносно груп тварин, які отримували препарат порівняння «Арфазетин» та метформін.

Маркерні ферменти цитолізу та холестазу у групі тварин, які отримували ФК, знижувались на 8,9 % для АсАТ, на 15,3 % для АЛАТ та 14,5 % для ЛФ відносно діабетичних тварин, які отримували плацебо, що свідчить про гепатопротекторний ефект ФК. На фоні покращення функції печінки, відбувалось зниження інтенсивності ендогенної інтоксикації та катаболізму, що підтверджено зниженням у групі тварин, які отримували ФК, МСМ<sub>1</sub> – на 16,2 % та МСМ<sub>2</sub> – на 22,2 % відносно КП.

Як і при МС, у діабетичних тварин групи КП відбувалось порушення балансу АОЗ-ПОЛ. У сироватці крові активність СОД – знижувалась на 28,1 %, КАТ – на 26,0 %, концентрація ВГ – на 20,9 %, в гомогенаті печінки СОД – знижувалась на 19,2 %, концентрація ВГ – на 40,4 %, активність КАТ зростала на 12,1 % відносно групи ІК. Одночасно відбувалась активізація процесів ПОЛ, про що свідчить зростання ТБК-АП на 107,1 %, ДК – на 97,4 %, ГПЛ – на 34,9 % у сироватці крові та на 85,5 %, 122,4 %, 42,5 % відповідно у гомогенаті печінки.

Гіперглікемія збільшує вироблення вільних радикалів та концентрацію малонового діальдегіду, гідроперекисів ліпідів та кон'югованих дієнів, які є маркерами клітинного ураження вільними радикалами. ОС – це дисбаланс між виробленням вільних радикалів та захисною здатністю антиоксидантів. ОС вважається центральним фактором розвитку ускладнень діабету. ОС вимірюється за допомогою показників ПОЛ та рівнем / активністю антиоксидантних ферментів [329].

ФК спричиняла корегуючий ефект на антиоксиданту систему, збільшуючи активність СОД і КАТ відповідно на 30,3 та 20,6 % у сироватці крові. Концентрація ВГ зростала на 19,1 % у сироватці крові та на 51,3 % у гомогенаті печінки відносно КП. За рахунок зростання активності системи антиоксидантного захисту спостерігали значне зниження ТБК-АП у сироватці

крові на 39,5 % та 37,9 % у гомогенаті печінки, ДК – на 39,5 та 44,0 %, ГПЛ – на 15,4 та 21,4 % відповідно у порівнянні з групою КП.

Також важливим для розуміння балансу систем АОЗ-ПОЛ є обрахунок функціональних коефіцієнтів. Співвідношення СОД/КАТ у сироватці крові залишалось практично не змінним між групами, то антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) сироватки крові тварин КП знижувався на 65,1 %, інтегративний індекс Ф на 52,0 %, у порівнянні з групою ІК, що свідчить про зсув балансу систем АОЗ – ПОЛ в бік збільшення інтенсивності ПОЛ. Застосування ФК нормалізувало вказані коефіцієнти, збільшуючи їх на 106,3 % та 86,1 % відповідно.

Разом з біохімічними змінами при МС та ЦД 2 типу було підтверджено й гістологічні зміни у тканинах печінки та підшлункової залози, які можуть бути зумовлені глюкозотоксичністю внаслідок тривалої гіперглікемії. Вона призводить до підвищення рівня АФО та нітрогену, а перевиробництво та / або недостатнє виведення вільних радикалів призводить до різних патологічних станів, включаючи МС, ЦД, шляхом збільшення оксидативного стресу в тканинах [297].

Результати експериментальних досліджень інших дослідників повідомляють, що при ЦД 2 типу гістологічно виявляють зниження маси  $\beta$ -клітин острівців підшлункової залози приблизно на 40%, збільшення апоптозу  $\beta$ -клітин, відкладення амілоїдів та зменшення вмісту інсуліну порівняно з недіабетичними острівцями підшлункової залози [218].

Метаболічні порушення можуть викликати весь спектр ураження печінки, викликаючи стеатоз, який може перерости в неалкогольний стеатогепатит, фіброз, цироз та гепатоцелюлярну карциному. Гістологічно безалкогольний стеатогепатит проявляється у вигляді стеатозу, балонізації гепатоцитів, часткового запалення, тіл Меллорі та перицелюлярного фіброзу. Точний механізм розвитку неалкогольного стеатогепатиту невідомий, однак він безумовно пов'язаний з ІР та прозапальним станом [271, 320, 346].

Для розвитку та прогресування захворювань важливою є не лише ІР, але й дисфункція  $\beta$ -клітин. На ранній стадії ІР  $\beta$ -клітини посилюють секреторну функцію, намагаючися компенсувати і контролювати гіперглікемію [322]. Порушення або дисфункція  $\beta$ -клітин настає в результаті поєднання ОС з глюкозо- та ліпідотоксичністю  $\beta$ -клітин, що посилює апоптоз та втрату експресії секреторних компонентів гранул інсуліну. ПОЛ, продукти ОС, що діють на острівці, гальмують секрецію інсуліну, а також викликають окиснення глюкози. Хронічний вплив гіперглікемії та підвищення вільних жирних кислот погіршує функцію  $\beta$ -клітин, адже вони містять менше антиоксидантних ферментів та відповідно більш чутливі до ОС [322]. Крім того, АФО ініціюють активацію транскрипційного фактора, ключового регулятора антиоксидантних ферментів, які здатні ініціювати транскрипцію багатьох генів, які задіяні в апоптозі [106]. Виразна ліпотоксичність є не тільки підґрунтям для подальшого прогресування ІР клітин печінки, м'язів та жирової тканини, але й викликає розвиток дисфункції панкреатичних  $\beta$ -клітин внаслідок накопичення молекул проінсуліну (які, до того ж, мають проатерогенний потенціал) та інсуліну у ендоплазматичному ретикулумі, а також загибель інсулін-продукуючих клітин шляхом апоптозу [37, 218].

Моделювання МС та ЦД 2 типу у групі тварин контрольної патології призводило до порушення балково-радіальної організації гепатоцитів, розвитку білкової гіаніново-крапельної та гідропічної дистрофії гепатоцитів. У підшлунковій залозі наростали розлади кровообігу, мукоїдний та фібриноїдний набряк судин з подальшим накопиченням гіаліноподібних структур. Площа острівців різко зменшувалась. У збережених фрагментах острівцевого апарату зменшувалась кількість центральних острівцевих клітин. Корекція ПП «Арфазетин» та метформіном частково знижувала прогресування дезорганізації пухкої сполучної тканини строми та судин підшлункової залози та частково покращувала кровообіг судин печінки.

Проте прояви дистрофічних змін у цих органах не зменшувались. Застосування ФК суттєво вплинуло на структурне відновлення гепатоцитів та різко зменшило дистрофічні зміни панкреатоцитів, проте повного структурного відновлення острівцевого апарату не відбулось.

Основними компонентами листя шовковиці, які здатні виявляти гіпоглікемічні властивості, є флавоноїди, оскільки було виявлено, що ця фракція здатна інгібувати дисахаридази тонкої кишки у діабетичних щурів, а також полісахариди, оскільки повідомлялося, що ця фракція здатна поглинати гідроксильні радикали та супероксид-аніонний радикал *in vivo* або іміноцукри (1-дезоксिनоджириміцин (1-DNJ)), оскільки було помічено, що 1-DNJ здатний пригнічувати активність  $\alpha$ -глюкозидази та є найбільш активним та широко вивченим [145, 187].

Багато флавоноїдів можуть бути використані як інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази, і вони можуть запобігати перетравленню вуглеводів і затримувати поглинання глюкози. Крім того, інгібітори сахарази, мальтази та  $\alpha$ -амілази також виявляють гіпоглікемічний потенціал у лікуванні ЦД [280].

Флавоноли добре відомі ефективним зменшенням пошкодження вільними радикалами, забезпечуючи антиоксидантні переваги, а кверцетин є найбільш ретельно вивченим флавонольним антиоксидантом. Антиоксидантний механізм кверцетину включає одиничний перенос електрона з подальшим гемолітичним розщепленням фенольних ОН-зв'язків у В-кільці, що призводить до послідовного утворення орто-семіхінону та пара-хінону. Потужний антиоксидантний ефект кверцетину пояснювався стабілізацією цих проміжних сполук за допомогою 3',4'-катехольного фрагменту [289].

Біологічно активні добавки зі флавонолами (кверцетин, кемпферол і мірицетин) демонструють різні біологічні ефекти і лікувальні властивості, такі як антиоксидантні, антитромботичні, протизапальні, антиатерогенні, антиатеросклеротичні та кардіопротекторні [155].

Кверцетин і катехіни демонструють найбільші антиоксидантні властивості *in vitro* [263]. Механізм дії кверцетину при діабеті пов'язують із зниженням ПОЛ, підвищенням активності антиоксидантних ферментів, інгібуванням незалежної активації фосфатидилінозитол 3 кінази і зниженням абсорбції глюкози кишечником шляхом інгібування глюкозного транспортера типу 2 [357].

Під час короткочасного лікування впродовж 14 днів добавками з кверцетином вдалося повністю усунути цитокін-індуковану експресію людського С-реактивного білка у трансгенних мишей [155].

Кверцетин інгібує класичний шлях комплементу, який відіграє важливу роль у захисті від інфекцій і при аутоімунних захворюваннях [281]. Кверцетин знижував концентрацію ТГ і холестеролу в сироватці кролів після 12 тижнів лікування, масу тіла при ожирінні [288].

Доведено, що кверцетин корегує дисліпідемію, знижує оксидативний стрес через стимуляцію активності ліполізу, підвищує експресію генів адипоцитів, що підвищує окиснення  $\beta$ -ліпідів. Лікування кверцетином змодельованого тваринного ожиріння показало зниження маси тіла, вісцеральної і підшкірної жирової тканини, а також накопичення вільних жирних кислот у печінці [155].

Кверцетин викликав залежне від дози і часу збільшення ліполізу в адипоцитах щурів, синергічно з адреналіном, який відіграє провідну роль у відповіді на стрес, збільшуючи приплив крові до м'язів, підвищуючи серцеву діяльність, розширюючи зіниці і збільшуючи рівень глюкози в крові [236, 273].

Добавка 0,5% кверцетину в дієту впродовж двох тижнів підвищувала концентрацію інсуліну в сироватці і знижували рівень глюкози в крові у СТЗ-індукованих діабетичних мишей. Більше того, дієта, доповнена кверцетином, викликала підвищену експресію генів, пов'язаних з проліферацією клітин і виживання в печінці. А інтраперитонеальне введення кверцетину в СТЗ-індукованих діабетичних щурів призвело до зниження

гіперглікемії та поліпшення толерантності до глюкози, підвищення активності глюкокінази в печінці і зниження рівня холестерину і ТГ у плазмі [273].

Рутин зменшує абдомінальне ожиріння, шляхом посилення утилізації жирів і ліпогенних вуглеводів, фруктози, запобігаючи їхнє подальше всмоктування і відкладання [288].

Доведено, що рутин знижує ожиріння шляхом пригнічення оксидативного стресу, дисліпідемії та гепатостеатозу у щурів з ожирінням. Він знижує масу печінки і жирової тканини, пригнічує рівень печінкового триацилгліцеролу і холестеролу, а також підвищує активність антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутаза і глутатіонпероксидаза) у щурів, що страждають ожирінням. З іншого боку, рутин відіграє превентивну роль стосовно атеросклерозу, а докази його антиатеросклеротичних ефектів доступні в дослідженнях *in vivo*: кроликів, щурів і хом'яків [155].

В експерименті доведено кардіопротекторні властивості рутину при ЦД I типу. У даному дослідженні було взято 3 групи тварин ( $n = 24$ ). У дослідних тварин, які отримували рутин у дозі 8 мг/кг, спостерігали нормалізацію ліпідного профіля, зменшення маркерів оксидативного пошкодження міокарда та проявів ліпопероксидації, підвищення активності СОД, запобігання продукції запальних факторів (фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6), гальмування апоптозу кардіоміоцитів, тим самим попереджуючи розвиток серцево-судинних ускладнень при ЦД I типу [106].

Рутин затримує розвиток гіперхолестеринемії і пригнічує атеросклеротичне утворення в аорті кроликів. Досліджуючи метаболізм ліпідів, виявлено, що рутин знижує рівень холестерину і забезпечує найнижчий рівень триацилгліцеролу у щурів при гіперхолестеринемії [155].

Застосування рутину приводило до зростання маси тіла, зниження рівнів глікемії та HbA1c, прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкін-6), а також відновлювало антиоксидантний статус печінки та

сироватковий ліпідний профіль у щурів, індукованих високожировою дієтою / введенням стрептозотоцину. Зокрема показано, що рутин захищає і покращує дисфункцію міокарда, оксидативний стрес, апоптоз і запалення в серцях діабетичних щурів. Недавнє дослідження показало, що добавки рутину знижують фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , отриманого з головного мозку, фактора росту нервів і ВГ, і знижують рівень ТБК-АП. Крім того, лікування рутином вказало на прояв антиапоптотичної активності за рахунок зниження рівня каспази-3 і підвищення рівня Bcl-2 у діабетичній сітківці [357].

Завдяки нетоксичності і відсутності негативного впливу на кількість клітин білої крові, мононуклеарних і гранулоцитарних клітин, рутин рекомендований як альтернативний засіб при лікуванні атеросклерозу [155].

Кемпферол має широкий спектр фармакологічної активності, включаючи антиоксидантну, протизапальну, антимікробну, антиканцерогенну, кардіопротективну, нейропротективну, антидіабетичну, антиостеоротичну, естрогенну / антиестрогенну, анксиолітичну, анальгетичну, протиалергічну [334].

Досліджуючи захисні ефекти кемпферолу проти ендотеліального ушкодження, виявили, що він покращує виробництво азотної кислоти і знижує рівень асиметричного диметиларгініну, що підсилює ендотелій-залежну вазорелаксацію, перешкоджаючи оксидативному ушкодженню ендотелію. Виявляє сприятливий ефект при серцево-судинних захворюваннях. Кемпферол також запобігає атеросклерозу шляхом інгібування окиснення ЛПНЩ і утворення тромбоцитів. Кемпферол може зменшити запалення судин і запобігає атеросклерозу [155].

Кемпферол також знижував експресію фактору некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкіну-1, ПОЛ, що призвело до посилення антиоксидантного захисту і збільшення маси тіла у щурів-діабетиків. Перорально введений кемпферол помітно знизив рівень глюкози в крові натщесерце і рівень HbA1c у сироватці крові та покращив резистентність до інсуліну [273].



$\alpha$ -Глюкозидаза в основному розподіляється в тонкому кишечнику людини і відповідає за перетворення харчових олігосахаридів у моносахариди (наприклад, глюкозу). Ці молекули глюкози потрапляють в організм через стінки кишечника, викликаючи різке підвищення концентрації глюкози в крові [359]. Акарбоза, яка є одним із традиційних клінічних інгібіторів  $\alpha$ -глюкозидази для лікування ЦД 2 типу, має загальні побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, такі як метеоризм, діарея та епізодична гепатотоксичність, проте 1-DNJ (моранолін) є набагато безпечнішим та має кращі профілі ефективності та дози [183, 187].

1-DNJ є потужним інгібітором  $\alpha$ -глюкозидази і має антигіперглікемічні, проти ожиріння, противірусні та протипухлинні властивості [141]. DNJ, присутній в ФК, зв'язується з  $\alpha$ -глюкозидазою сильніше, ніж сахароза, мальтоза та інші олігосахариди, зменшуючи тим самим шанси олігосахаридів на зв'язування з  $\alpha$ -глюкозидазою, що, в свою чергу, зменшує вироблення глюкози [359].

DNJ також може інгібувати фермент фосфорилування глікогену і, таким чином, утримувати глікоген від розщеплення до глюкози, щоб збалансувати рівень глюкози в крові натще [359].

Система окислення  $\beta$ -жирних кислот регулюється за допомогою активованого рецептором проліфератора пероксисоми  $\alpha$  та АМФ-активованої протеїнкінази. DNJ може покращувати чутливість до інсуліну у хворих з IP, він інгібує накопичення ліпідів, активуючи систему  $\beta$ -окиснення печінкових жирних кислот, пригнічувати рівень печінкових тригліцеридів. Надмірна експресія адипонектину призводить до надмірної експресії АМФ-активованої протеїнкінази, що, в свою чергу, додатково активує  $\beta$ -систему жирних кислот, щоб інгібувати накопичення ліпідів у печінці [207, 359].

Екстракт шовковиці знешкоджує гідроксильні радикали та супероксид-аніонний радикальний ефект *in vitro* і може захищати індуковані алоксаном острівці підшлункової залози від пошкодження, виводячи вільні радикали

та відновлюючи зруйновані  $\beta$ -клітини підшлункової залози. Однак, 1-DNJ також значно знижує рівень ПОЛ та оксиду нітрогену в цих тканинах / органах [145, 197].

DNJ зменшує масу вісцерального жиру та розмір самих адипоцитів. DNJ активує систему  $\beta$ -окислення, пригнічуючи накопичення ліпідів у печінці та знижуючи триацилгліцероли у плазмі. DNJ запобігає ожирінню, спричиненому дієтою, через збільшення адипонектину [144, 226, 255].

Хлорогенова кислота також конкурентно інгібує  $\alpha$ -амілазу, зменшуючи її активність на 75%, подібно до інгібуючої дії акарбози. Хлорогенова кислота та рутин становлять приблизно половину протидіабетичної активності шовковиці [145].

Хлорогенова кислота є основною фенольною сполукою, яка утворює значну частину рослинної їжі та є ефіром кавової кислоти та хінової кислоти. Пригнічення активності  $\alpha$ -амілази та  $\alpha$ -глюкозидази фенольними кислотами може бути частиною можливого механізму, за допомогою якого фенольні кислоти здійснюють свою протидіабетичну дію [173].

З літературних джерел відомо, що завдяки високому вмісту хлорогенової кислоти у каві без кофеїну, у тих, хто її вживає у кількості 3-4 чашки на добу, знижується ризик розвитку ЦД 2 типу на 30 %, адже хлорогенова кислота – одна з найпоширеніших поліфенольних сполук, яка виявляє антиоксидантні, протизапальні, антиканцерогенні, протидіабетичні, антиліпідемічні, антибактеріальні, гіпотензивні та антинейродегенеративні властивості [305, 306, 333].

Хлорогенова кислота є сенсibilізатором інсуліну, який посилює його дію, подібну терапевтичній дії метформіну. Механізм її гіпоглікемічної дії найімовірніше відбувається шляхом зменшення всмоктування глюкози в кишечнику [305, 333].

Дослідження *in vitro* показали, що хлорогенова кислота конкурентно пригнічує глюкозо-6-фосфатазу в печінці та зменшує гідроліз печінкового глікогену, сприяючи тим самим профілактиці та лікуванню ЦД [349].

Хлорогенова кислота знижує стеатоз печінки, покращує ліпідні профілі та засвоєння глюкози скелетними м'язами, що покращує базальну глікемію, толерантність до глюкози, чутливість до інсуліну та дисліпідемію у мишей. Цю дію пояснюють тим, що вона здатна поглинати АФО, що утворюються при споживанні дієти з високим вмістом жиру, що пригнічує вираженість запалення, а отже, зменшує накопичення жиру, збільшення ваги та резистентність до інсуліну, тоді як інгібування PPAR $\gamma$  запобігає і покращує стеатоз печінки [306].

Як і хлорогенова, так і кавова та ферулова кислоти володіють потужними антиоксидантними, протизапальними та цитопротекторними властивостями, вони здатні інгібувати ліпопероксидацію субклітинних мембран у печінці щурів від окислювального пошкодження [36, 266]. Захисні ефекти ферулової кислоти залежать головним чином від її безпосередньої активності проти вільних радикалів [266].

У дослідженнях ферулова кислота підтримувала масу тіла, суттєво знижувала рівень глюкози та ліпідів у сироватці крові та вдосконалювала кінцеві продукти глікування у плазмі, печінці та серці. Можна зробити висновок, що ферулова кислота може полегшити пізню стадію діабету у щурів із ожирінням. Завдяки потужному антиоксидантному ефекту, може впливати на діабетичну нефропатію [216, 228].

Важливим є і те, що вони, на відміну від синтетичних гіпоглікемічних середників, не викликають ожиріння та інших побічних ефектів [305].

Зарубіжними науковцями експериментально встановлено, що завдяки комбінованому застосуванню ферулової кислоти (10 мг/кг маси тіла) та метформіну можна досягти чотирикратного зменшення дози останнього (з 50 до 12,5 мг/кг маси тіла), що зменшує дозозалежні побічні ефекти метформіну (молочнокислий ацидоз, діарея, біль у животі, нудота, анорексія та метеоризм). Це поєднання також значно покращило масу  $\beta$ -клітин підшлункової залози порівняно з монотерапією [279].

Такі ж результати було отримано і у дослідженні комбінації з тiazолідиндіонами, також гістологічний аналіз показав, що комбінації збільшували кількість острівців. Тому додавання ферулової кислоти до основного лікування може бути хорошим доповненням для лікування діабетичних ускладнень, а також зменшення використання синтетичних засобів [321].

Ферулова кислота діє як захисний засіб у діабетичних щурів шляхом зміни окисного стресу, експресії прозапальних цитокінів та апоптозу. Застосування ферулової кислоти нормалізує глікемію, рівні загального холестеролу, тригліцеридів, креатиніну, сечовини та альбуміну, інгібує процеси ПОЛ та активізує ферментну ланку антиоксидантного захисту (СОД, КАТ), глутатіон [343]. Будучи антиоксидантом, зменшує ОС, тоді як метформін, будучи сенсibilізатором інсуліну, зменшує кількість інсуліну, необхідного для зниження рівня цукру в крові та відповідно зменшує навантаження на  $\beta$ -клітини підшлункової залози. Отже, при сумісному застосуванні метформін та ферулова кислота покращують гіперглікемію та дисфункцію  $\beta$ -клітин у діабетичних щурів, індукованих СТЗ. На додаток до знешкодження АФО, ферулова кислота також підвищує рівень експресії антиоксидантних ферментів, СОД та КАТ [279].

Пул антиоксидантних ферментів (СОД, КАТ, глутатіонпероксидаза) та ВГ, який виснажувався у групах з тетрахлорметановим ураженням, значно покращується після лікування феруловою кислотою [235].

Фармакологічний потенціал ферулової кислоти можна пояснити її здатністю поглинати вільні радикали, а також конкурентним інгібуванням ГМГ-КоА-редуктази та активацією глікокінази, сприяючи зменшенню гіперхолестеринемії та гіперглікемії відповідно. Елімінація вільних радикалів у свою чергу полегшує проліферацію  $\beta$ -клітин, що секретують інсулін, що посилює використання глюкози гепатоцитами, тим самим знижуючи рівень глюкози в крові [229]. Окрім цього, ферулова кислота є ефективним

гепатопротектором без побічних ефектів. Проте низька біодоступність ферулової кислоти є обмеженням для широкого клінічного використання [216].

Кавова кислота, виявлена в ФК, виявляє протидіабетичну, протизапальну, антиоксидантну, антимікробну активність через різні мішені, що регулюють метаболізм глюкози. Це підвищення рівня АМФ-активованої протеїнкінази у скелетних м'язах, печінці, адипоцитах та транслокації, експресії глюкозного транспортеру типу 4 у скелетних м'язах, стимулюючи тим самим використання глюкози. Він також пригнічує вихід глюкози з печінки. Кавова кислота пригнічує адипогенез. Крім того, це також сприяє збільшенню антиоксидантів, тобто СОД, КАТ та ін., таким чином, допомагаючи зменшити ОС [159, 241, 301].

Введення кофейної кислоти в експерименті призводить до значного підвищення рівня інсуліну в сироватці крові та зниження рівня глюкози в крові у діабетичних щурів [172].

Збільшення інсуліну могло бути наслідком посиленої секреції інсуліну з підшлункової залози та / або регенерації  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Гістологічне обстеження підшлункової залози показало нормальну морфологію острівців при введенні кофейнової кислоти у діабетичних щурів [159, 297]. Вона призводить до помітної індукції аутофагії в діабетичних нирках з потенційним лікувальним та профілактичним ефектом [171].

Кавова кислота має потужну протизапальну активність. Кавова кислота значно підвищувала рівень антиоксидантних ферментів у печінці та підшлунковій залозі залежно від дози. Корисний вплив кофейнової кислоти не тільки на цукровий діабет 2 типу, але й полегшення гестаційного ЦД [146, 296].

Мірицетин, виявлений у ФК, структурно пов'язаний з кверцетином, морином, кемпферолом та фізетином. Він здатний виявляти протизапальну, знеболювальну, протипухлинну, гепатопротекторну та головне

протидіабетичну активність. А у поєднанні з іншими біоактивними сполуками його активність може бути значно посилена за рахунок адитивних або синергічних взаємодій [277, 336].

Мірицетин є природним інгібітором  $\alpha$ -глюкозидази та  $\alpha$ -амілази рослинного походження та має сильну антиоксидантну, цитопротекторну активність, покращує резистентність до інсуліну, а також зменшує запальні прояви, корегує ліпідний профіль, виявляє антиканцерогенну, протівірусну, антимікробну та антитромбоцитарну активність [190, 199, 264, 289].

Мірицетин може суттєво послабити гіперглікемію за рахунок сприяння засвоєнню глюкози в м'язах та печінці, а також посиленню активності печінкової глікогенсинтази та синтезу глікогену в гепатоцитах діабетичних щурів. Він здатний інгібувати або затримувати всмоктування глюкози і може виявити значний вплив на лікування нормоглікемії, модулюючи транспорт глюкози та фруктози, впливаючи на транслокацію транспортера глюкози-4, головного шляху поглинання цукрів, послаблення інгібуючого ефекту гіперінсулінемії на поглинання глюкози за рахунок підвищення активності АМФ-активованої протеїнкінази [264].

Накопичені дані експериментальних досліджень свідчать про те, що мірицетин також може виявляти властивості агоніста глюкагоноподібного пептиду - 1, відіграючи вирішальну роль у регуляції гомеостазу глюкози, не викликає секрецію лептину, зменшує С-реактивний білок та інгібує активатор плазміногену-1, запобігаючи розвитку серцево-судинних ускладнень. Також на відміну від ексенатиду, ліраглутиду та альбіглютиду, перевагою мірицетину є те, що він є неін'єкційним середником [278].

В експериментах доведено, що повторне внутрішньовенне введення мірицетину впродовж 14 днів значно підвищує чутливість до інсуліну у всьому тілі та знижує вищий ступінь ІР у щурів, які перебували на ВФД дієті [264]. Механізм антиоксидантного ефекту мірицетину включає інактивацію

супероксидних аніонних радикалів на моделі карагенінового набряку, лікування мірицетином призвело до значного зниження ТБК-АП, підвищення рівня СОД та одночасного зменшення кількості лейкоцитів [289].

Мірицетин показав антидіабетичні ефекти на щурячій моделі ожиріння, спричиненого дієтою. На цій моделі мірицетин знижував не тільки масу тіла, вагу вісцерального жирового прошарку та рівень ліпідів у плазмі крові, але також знижував тригліцериди та холестерин [366]. Мірицетин має потенційний антигіперглікемічний засіб і захищає нирку від пошкодження клубочків у діабетичних нефротоксичних щурів, спричинених стрептозотоцином і кадмієм [164, 259].

Отримані результати демонструють, що ФК може підвищити печінкову чутливість до інсуліну, покращити ліпідний гомеостаз та послабити стеатоз печінки. DNJ значно знижує активності сироваткової аланінамінотрансферази та аспартаттрансамінази; полегшує макровезикулярний стеатоз та знижує фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6 у тканинах печінки. Крім того, лікування DNJ значно збільшує вміст печінкового глікогену, активність гексокінази, піруваткінази у тканині печінки та знижує активність глюкозо-6-фосфатази, глікоген-фосфорилази та фосфоенолпіруват-карбоксікінази [140, 153, 269].

DNJ модулює непереносимість глюкози та гіперліпідемію, послаблює стеатоз печінки та системне хронічне запалення у мишей, індукованих ВФД [142]. Проте наявні дослідження, що лікування екстрактом шовковиці є більш ефективним завдяки комплексу біологічно активних речовин у порівнянні із індивідуальним введенням 1-DNJ [188].

Завдяки ліпідрегулюючій та антиоксидантній дії шовковиці, в 12-тижневому експерименті встановлено зниження рівня тригліцеридів та ЛПДНЩ в сироватці крові та підвищення рівня ЛПВЩ у сироватці крові у пацієнтів з гіперліпідемією, що пояснюють наявністю 1-DNJ [183]. DNJ полегшує гіперглікемію, покращуючи чутливість до інсуліну за рахунок

активації шляху передачі сигналу фосфатидилінозитол 3 кінази / загальної протеїнкінази В інсуліну у скелетних м'язах дослідних мишей [139].

Печінка є важливим органом, який відіграє ключову роль у гліколізі та глюконеогенезі. Після навантаження глюкозою ми спостерігали значне збільшення вироблення печінкової глюкози, як у звичайних, так і у контрольних тварин із діабетом. Після застосування ФК був помітний знижений рівень глікемії, що може свідчити про прискорений метаболізм глюкози в печінці та / або пригнічення глюконеогенезу [143].

Отримані результати скринінгових досліджень за умов аліментарної гіперглікемії та твінової гіперліпідемії, а також на моделі дексаметазонової інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, спричиненого високофруктозною дієтою, та цукрового діабету 2 типу, індукованого введенням СТЗ та НА, продемонстрували нормалізувальний вплив ФК на вуглеводний та ліпідний обмін, баланс систем АОЗ-ПОЛ, функціональний стан пішлункової залози та печінки. Ефективність ФК проявляється завдяки високому вмісту біологічно активних речовин (хлорогенової, ферулової та кофейної кислот, кверцетину, кемпферолу, 1-деоксиноіриміцину (DNJ), мірицетину), наявність яких було встановлено фітохімічними дослідженнями, які чинять антиоксидантну, гіпоглікемічну, гіполіпідемічну, регенеруючу та проліферативну активність, що підтверджено функціональними тестами, біохімічними показниками та гістологічними дослідженнями.



## ВИСНОВКИ

Проблема поширення цукрового діабету та пов'язаних з ним метаболічних порушень є надзвичайно актуальною. Існуючі протидіабетичні засоби представлені в основному синтетичними препаратами, які мають багато протипоказань та побічних ефектів. Тому пошук і розробка ефективних, безпечних та економічно доступних рослинних антидіабетичних засобів є перспективним напрямком сучасної фармації. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі щодо експериментального обґрунтування доцільності та ефективності застосування нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої (*Morus alba* L.), стулок квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.) та пагонів чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus* L.), як гіпоглікемічного та гіполіпідемічного засобу з антиоксидантною активністю для профілактики та лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу, інсулінорезистентності.

1. Встановлено, що сухі екстракти та фітокомпозиція при внутрішньошлунковому введенні належать до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини ( $LD > 5000$  мг/кг).

2. Встановлено умовно-ефективну дозу сухих екстрактів та фітокомпозиції за умов проведення орального тесту толерантності до глюкози на нормоглікемічних щурах: для сухого екстракту листя шовковиці білої – 200 мг/кг, сухого екстракту стулок квасолі звичайної – 75 мг/кг, сухого екстракту пагонів чорниці звичайної – 50 мг/кг, фітокомпозиції на їх основі – 165 мг/кг.

3. Встановлено виражену гіполіпідемічну дію сухих екстрактів та фітокомпозиції на моделі твінової гіперліпідемії у здорових щурів. Профілактичне введення фітокомпозиції достовірно ( $p < 0,05$ ) знижувало рівень загальних ліпідів на 15,7 %, загального холестеролу на 33,5 % та триацилгліцеролів на 36,5 % відносно КП, сприяло позитивним змінам

у фракційному складі холестеролу: достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання ХС ЛПВЩ на 20,7 %, зниження ХС ЛПНЩ на 49,2 % відносно КП і як наслідок зниження коефіцієнту атерогенності на 29,3 %.

4. Встановлено, що фітокомпозиція гальмує розвиток резистентності до інсуліну та толерантності до вуглеводів за умов дексаметазонової інсулінорезистентності: що підтверджено достовірним ( $p < 0,05$ ) стримуванням розвитку гіперглікемії на 21,4 %, 24,8 %, 26,7 %, 18,9 %, 7,8 % через 30, 60, 90 та 120 та 180 хв відповідно відносно контрольної патології та гальмуванням розвитку інсулінорезистентності (коефіцієнт чутливості до інсуліну становив 45,7 %).

5. Встановлено ефективність фітокомпозиції на моделі метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою, за здатністю знижувати підвищений рівень глюкози у крові після «глюкозного навантаження» на 20,7 %, 25,4 %, 17,6 %, 15,5 % та 16,8 % відповідно через 30, 60, 90, 120 та 180 хв від початку ОТТГ відносно групи контрольної патології та підвищувати чутливість до інсуліну (коефіцієнт чутливості до інсуліну достовірно ( $p < 0,05$ ) зростав на 18,9 % відносно контрольної патології), знижувати вираженість гіперліпідемії (зниження в сироватці крові концентрації загальних ліпідів на 20,1 %, загального холестеролу на 28,6 %, триацилгліцеролів на 35,1 % відносно групи КП із нормалізацією фракційного складу); покращувати функціональний стан печінки (зниження активності АсАТ на 8,9 %, АлАТ на 24,2 % порівняно з КП): зменшувати ендогенну інтоксикацію (зниження рівня МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub> на 32,0 % та 40,7 %), що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищує активність обох препаратів порівняння; корегувати баланс системи АОЗ-ПОЛ (у сироватці крові достовірно зростала активність СОД і КАТ на 36,4 % та 59,6 %, та паралельно достовірно знижувалась концентрація ТБК-АП, ДК та ГПЛ на 33,0 %, 35,9 % та 19,4 %; у гомогенаті печінки достовірно зростала активність СОД і КАТ на 21,2 % та 59,6 %, концентрація ВГ на 54,2 %; також достовірно знижувалась концентрація ТБК-АП на 33,1 %, ДК на 38,6 %, ГПЛ на 19,7 % відносно КП).

Вказані зміни віддзеркалювали обраховані коефіцієнти, а саме: антиоксидантно-прооксидантний індекс зростав на 145,7 %, інтегративний індекс  $\Phi$  – на 31,1 %. Гістологічно встановлено зменшення ураження підшлункової залози, печінки та поліпшення регенерації їх структурних елементів.

б. Встановлено антидіабетичну активність ФК на моделі ЦД 2 типу за зниженням базальної глікемії на 39,9 %, що перевищувало ефект «Арфазетину» та відповідало активності метформіну, а також за зниженням глікемії за умов ОТТГ на 39-43 % відносно КП і нормалізації її до показників ІК; за проявом інсуліносенсibiliзуючої активності у короткому інсуліновому тесті, здатністю знижувати реакцію до катехоламінів в адреналіновому тесті; за гіполіпідемічним впливом (рівні ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ знижувались на 40,5 % та 35,0 % відповідно відносно групи КП, а рівень ХС ЛПВЩ дещо збільшувався, тригліцеридемія знижувалась на 35,2 % відносно КП, що відповідно зменшувало й коефіцієнт атерогенності на 37,7 %, що було на 13,8 % та 10,9 % нижче порівняно з тваринами, які отримували «Арфазетин» та метформін відповідно); за проявом антицитолітичного ефекту на гепатоцити, що підтверджено зниженням активності маркерних ферментів цитолізу; за зниженням інтенсивності ендогенної інтоксикації та катаболізму, що підтверджено зниженням  $MCM_1$  на 16,2 % та  $MCM_2$  на 22,2 % відносно КП; за здатністю відновлювати баланс антиоксидантного захисту та процесів ПОЛ: під впливом ФК у сироватці крові активність СОД і КАТ зростала на 30,3 та 20,6 %, концентрація ВГ – на 19,1 % відносно КП; у гомогенаті печінки – активність СОД зростала на 15,6 %, концентрація ВГ – на 51,3 % відносно групи КП; виявлено значне зниження під впливом ФК рівня ТБК-АП на 39,5 % та 37,9 %, ДК – на 39,5 та 44,0 %, ГПЛ – на 15,4 та 21,4 % відповідно у сироватці крові та у гомогенаті печінки. Гістологічно підтверджено, що за умов цукрового діабету 2 типу застосування ФК суттєво вплинуло на структурне відновлення гепатоцитів та виразно зменшило дистрофічні зміни панкреатоцитів.

7. Проведені дослідження експериментально обґрунтовують доцільність подальшого доклінічного та клінічного вивчення фітокомпозиції на основі сухих екстрактів листя шовковиці білої (*Morus alba* L.), стулок квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.), пагонів чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus* L.) з метою впровадження їх у медичну практику як високоефективного та малотоксичного гіпоглікемічного та гіполіпідемічного засобу з антиоксидантною активністю при порушеній толерантності до вуглеводів, метаболічному синдромі та цукровому діабеті 2 типу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 1,2,2-триметил-3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-C]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонові кислоти, що проявляють гіпоглікемічну активність: пат. 111522 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00 С07D 255/04 (2006.01) С07D 239/72 (2006.01). № а 2014 08466; заявл. 25.07.2014; опубл. 10.05.2016, Бюл. № 9.
2. Аксенова В. М. Биохимические методы диагностики эндогенной интоксикации: методические рекомендации / под ред. И. П. Корюкова. Пермь. 2005. 39 с.
3. Аметов А. С., Камынина Л. Л. Современная интерпретация глюкозотолерантного теста (диагностический и прогностический подходы). *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2012. № 1. С. 45–49.
4. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1988. № 11. С. 41–43.
5. Антидіабетичні властивості лікарських рослин, поширених на території України / М. Ю. Кузнецова та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. №2. С. 40–44.
6. Антиоксидантна дія ралейкіну на моделі стрептозотоцинового діабету у щурів / І. П. Бухтіярова, К. Г. Щокіна, С. М. Дроговоз, О. М. Іщенко. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 6. С. 47–52.
7. Балабак А. Ф., Поліщук В. В., Пиж'янова А. А. Представники роду *Vaccinium* L. та видове їх різноманіття. *Збірник наукових праць Уманського національного університету садівництва*. 2016. № 88. С. 209–217.
8. Біоетична експертиза до клінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: методичні рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловйов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов. Київ: Нац. ком. з питань біоетики при Президії НАН України. 2006. 28 с.

9. Бухтіярова І. П., Щокіна К. Г., Дрогвоз С. М. Вплив ралейкіну на інтенсивність неферментативного глікозилування та ліпідний обмін на моделі метаболічного синдрому у щурів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. №2. С. 64–68.

10. Васюк Є. А., Мороз П. А. Таксономія видів роду *Vaccinium* та їх українські назви. *Інтродукція рослин*. 2014. № 1. С. 3–8.

11. Вивчення антиоксидантних властивостей густого екстракту квасолі на моделі цукрового діабету 2 типу на тлі ожиріння у щурів / В. А. Рибак, Л. М. Малоштан, В. В. Полторак, Н. С. Красова. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 1(42). С. 76–81.

12. Вивчення гіпоглікемічної дії фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці / А. І. Дуб, І. М. Кліщ, Л. В. Вронська, І. П. Стечишин. *Медична і клінічна хімія*. 2018. № 3. С. 43–49.

13. Вивчення мікробіцидних властивостей шовковиці чорної (*Morus Nigra* L.) / Р. Т. Конечна та ін. *Український медичний альманах*. 2014. №1. С. 87–88.

14. Вивчення складу флавоноїдів і гіпоглікемічної дії сухих екстрактів стулок квасолі / Л. В. Вронська, А. І. Дуб, І. М. Кліщ, А. Є. Демид. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. №2. С. 62–69.

15. Вивчення специфічної активності фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці на експериментальній моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном / А. І. Дуб, І. М. Кліщ, Л. В. Вронська, І. П. Стечишин. *Colloquium – journal*. 2018. №11. С. 32–41.

16. Вирішення проблеми цукрового діабету на рівні Верховної Ради, або Невипадковий візит президента Міжнародної діабетичної федерації до України URL: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2018/06/Komitetdiabet.pdf> (дата звернення: 15.12.2019).

17. Вітенко В. А. *Morus alba* L. – цінна плодова, декоративна та лікарська рослина. *Науковий вісник НЛТУ України*. 2008. № 18. С. 17–22.
18. Вітенко В. А. Історія введення в культуру та використання *Morus alba* L. *Інтродукція рослин*. 2011. № 1. С. 103–106.
19. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности в раннем постинфарктном периоде / М. Е. Стаценко и др. *Российский кардиологический журнал*. 2005. № 6 (56). С. 62–66.
20. Вплив концентрації етанолу в екстрагенті на флавоноїдний профіль витягу із листя шовковиці білої і його цукрознижувальну дію / Л. В. Вронська та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 1. С. 5–13.
21. Вплив нової фітокомпозиції на спектр ліпідів крові на моделі гіперліпідемії в щурів / А. І. Дуб, І. М. Кліщ, Л. В. Вронська, І. П. Стечишин. *Фармакологія і лікарська токсикологія*. 2018. № 4–5. С. 32–37.
22. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) та метформіну на гістоструктуру внутрішніх органів щурів із дисліпідемією / О. В. Товчига, П. В. Савенко, В. О. Синиця та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 1 (48). С. 17–25.
23. Вронська Л. В. ВЕРХ-дослідження агліконів флавоноїдів сухого екстракту пагонів чорниці. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 3. С. 5–14.
24. Вронська Л. В. Стандартизація сухого екстракту стулок квасолі за вмістом флавоноїдів. *Медична та клінічна хімія*. 2018. № 1. С. 123–129.
25. Вронська Л. В. Хроматографічний профіль гідроксикоричних кислот сухого екстракту пагонів чорниці. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 4. С. 5–18.
26. Вронська Л. В., Демид А. Є. Хроматографічні профілі флавоноїдів і гідроксикоричних кислот вітчизняних зразків лікарської рослинної сировини листя шовковиці білої. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2. С. 5–15.

27. Вронська Л. В., Івануса І. Б. Розробка спектрофотометричної методики визначення флавоноїдів у сухому екстракті пагонів чорниці. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 43–50.

28. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*. 1983. № 3. С. 33–35.

29. Герасимець І. І. Дослідження гепатопротекторних властивостей настойки та екстракту з листя шовковиці чорної на моделі парацетамолового гепатиту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. №2. С. 49–53.

30. Герасимець І. І. Зміни гістологічної будови печінки щурів за умов тетрахлорметанового гепатиту та корекції густим екстрактом із листя шовковиці чорної. *Фармацевтичний часопис*. 2015. №1. С. 109–113.

31. Гіпоглікемічна активність нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти шовковиці білої, квасолі звичайної та чорниці звичайної при експериментальному метаболічному синдромі / А. І. Дуб та ін. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 279–281.

32. Гіпоглікемічна активність трави портулаку городнього (*Portulaca oleracea* L.) в умовах дексаметазонового цукрового діабету у щурів / А. О. Кініченко, В. С. Клеванова, С. Д. Тржецинський, М. М. Малецький. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 2. С. 62–68.

33. Гістологічне дослідження впливу збору антидіабетичного на тканини підшлункової залози щурів із цукровим діабетом, індукованим введенням дексаметазону / А. О. Савич, С. М. Марчишин, Н. М. Островський, Ю. Б. Лар'яновська. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 92–100.

34. Гонський Я. І, Максимчук Т. П. Біохімія людини : підручник. Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. 736 с.



35. Горальський Л., Хомич В., Кононський О. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / за ред. Л. П. Горальський. Житомир : Полісся, 2015. 286 с.

36. Горбулінська О. В. Біохімічні зміни в клітинах крові щурів за умов введення екстрактів та суспензій якона (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. & Endl.) за цукрового діабету 1-го типу : дис. ... канд. біол. наук : 03.00.04 / Львівський національний університет ім. І. Франка. Львів, 2017. 207 с.

37. Горшунська М. Ю. Оксидативний стрес у хворих на цукровий діабет 2 типу: зв'язок з характеристиками розвитку, прогресування та ускладнень (огляд літератури та власні результати). *Проблеми ендокринної патології*. 2012. № 3. С. 113–124.

38. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlez.com.ua> (дата звернення: 15.12.2019).

39. Джафарова Р. Э. Исследование влияния экстракта *Morus alba* на течение экспериментального сахарного диабета. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2012. № 4. С. 228–232.

40. Доклинические исследования лекарственных средств: методические рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. Київ : Авицена, 2002. 568 с.

41. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції : методичні рекомендації / І. С. Чекман та ін. Київ : ТОВ «Видавництво «Юстон». 2016. 80 с.

42. Дослідження хімічного складу рослин роду *Fabaceae-Phaseolus* L. / С. В. Ковальов та ін. *Вісник фармації*. 2010. № 4. С. 46–49.

43. Дослідження коригуючого впливу рослинного екстракту з цукрознижуючими властивостями на гістоструктуру підшлункової залози щурів зі змодельованим діабетом 2-го типу / С. М. Марчишин та ін. *Світ медицини та біології*. 2018. № 2 (64). С. 160–165.

44. Дослідження специфічної активності нової фітокомпозиції на перебіг експериментального метаболічного синдрому / А. І. Дуб, І. М. Кліщ,

Л. В. Вронська, І. П. Стечишин. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 26–27 вересня 2019 року. Тернопіль, 2019. С. 21-22.

45. Дуб А. И. Изучение активности сухого экстракта побегов черники обыкновенной на модели твиновой гиперлипидемии. *Актуальные проблемы современной медицины* : материалы 72-й науч.-практ. конф. студентов-медиков и молодых ученых с международным участием, Самарканд, 11–12 мая 2018 г. Самарканд, 2018. С. 313.

46. Дуб А. І. Вплив фітокомпозиції на показники цитолізу та холестазу за умов експериментального цукрового діабету 2 типу. «*YOUNG SCIENCE 2.0*» : матеріали Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф., Київ, 20 листопада 2020 р. Київ, 2020. С. 34–35.

47. Дуб А. І. Дослідження антиоксидантної активності фітокомпозиції при експериментальному метаболічному синдромі. «*YOUNG SCIENCE 3.0*» : матеріали Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф., Київ, 26 березня 2021 р. Київ, 2021. С. 29–31.

48. Дуб А. І. Дослідження гіполіпідемічної активності нової фітокомпозиції на основі шовковиці білої при цукровому діабеті 2 типу. *Перший крок в науку – 2019* : матеріали XVI наук.-практичної конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Вінниця, 18–19 квітня 2019 р. Вінниця, 2019. С. 435.

49. Дуб А. І. Зміни вуглеводного обміну після корекції новою фітокомпозицією при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених* : збірник матеріалів доповідей, м. Тернопіль, 15–17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 219.

50. Дуб А. І. Особливості гіпоглікемічної дії фітозасобу на основі сухого екстракту листя шовковиці білої залежно від дози. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*:

матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 265–266.

51. Дуб А. І., Кліщ І. М. Вплив нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці, на ліпідний спектр крові при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №2 (59). С. 38–43.

52. Дуб А. І., Стечишин І. П. Вивчення гіполіпідемічної активності сухого екстракту шовковиці білої. *XXII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених* : зб. матеріалів доповідей, м. Тернопіль, 23–25 квітня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 185–186.

53. Дуб А. І., Стечишин І. П. Вивчення дозозалежності сухого екстракту листя шовковиці білої. *XVII Конгрес світової федерації українських лікарських товариств* : матер. міжнар. наук. конгресу, м. Тернопіль, 20–22 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 235.

54. Дуб А. І., Стечишин І. П. Дослідження гострої токсичності сухого екстракту листя шовковиці білої (*Morus alba* L.). *Bukovinian International Medical Congress «BIMCO 2018»* : зб. матеріалів Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, м. Чернівці, 4–6 квітня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 409.

55. Дуб А. І., Стечишин І. П. Дослідження чутливості до інсуліну при експериментальному цукровому діабеті 2 типу та його корекції новою фітокомпозицією. *Хімія природних сполук* : матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 30–31 травня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 81–82.

56. Дуб А. І., Вронська Л. В., Кліщ І. М. Дослідження впливу екстрагенту на гіпоглікемічну дію екстракту листя шовковиці білої. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 330–331.

57. Дуб А., Пилипишин М. Визначення впливу фітокомпозиції на стан перекисного окиснення ліпідів при експериментальному метаболічному синдромі. Матер. XXV Міжнар. медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2021. С. 193–194.

58. Експериментальне вивчення впливу екстракту настурції великої на перебіг аліментальної гіперліпідемії у щурів / С. М. Марчишин та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2016. №1. С. 49–52.

59. Журавльова Л. В., Філоненко М. В. Місце похідного сульфонілсечовини III покоління глімепіриду в сучасній терапії цукрового діабету 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. № 15 (2). С. 138–142.

60. Изучение влияния экстрактов листьев крыжовника отклоненного (*Grossularia reclinata* (L.) mill.) и шелковицы красной (*Morus rubra* L.) на физическую работоспособность и психоэмоциональную стабильность мышей в условиях экспериментальных перегрузок / А. В. Воронков и др. *Фармация и фармакология*. 2015. № 1. С. 18–24.

61. Изучение специфической активности противодиабетического препарата на основе (Z)-этил 2-(4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксо-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)бутанамидо)-4-метил-5-фенилтиофен-3-карбоксилата / В. П. Котегов и др. *Вестник Пермского университета. Серия «Химия»*. 2017. С. 72–82.

62. Індекс здоров'я. Україна – 2018: Результати загальнонаціонального дослідження / укл. Т. Г. Степурко та ін. Київ, 2018. 173 с.

63. Кароматов И. Д., Икромова Ф. Шелковица как лечебное средство древней и современной медицины. *Биология и интегративная медицина*. 2018. № 2. С. 164–214.

64. Клеванова В. С. Гіпоглікемічна та гіполіпідемічна дія екстракту підземних органів чорноголовника родовикового (*Poterium sanguisorba* L.) :

дис. ... канд. фарм. наук : 14.03.05 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2016. 171 с.

65. Клеванова В. С., Тржецинський С. Д., Жернова Г. О. Антидіабетичні властивості чорноголовника родовикового (*Poterium sanguisorba* L.) за умов дексаметазонового діабету в щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. №1 (42). С. 48–52.

66. Ковальов С. В., Ковальов В. М., Безугла О. М. Амінокислотний та мінеральний склад деяких видів *Phaseolus* L. *Вісник фармації*. 2011. №2 (66). С. 41–44.

67. Койилова М. Д., Кароматов І. Д. Фасоль как лечебное средство (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина*. 2017. №8. С. 114–133.

68. Колесова О. Е., Маркин А. А., Федорова Т. Н. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах. *Лабораторное дело*. 1984. № 9. С. 540–546.

69. Количев І. О., Краснікова Т. О., Кошовий О. М. Вибір оптимального екстрагенту для створення нового лікарського засобу з листя чорниці звичайної. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика*. 2014. № 23(4). С. 287–291.

70. Количев І. О., Краснікова Т. О., Кошовий О. М. Дослідження фенольного складу рідкого спиртового екстракту листя чорниці звичайної. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика*. 2015. № 24 (5). С. 123–127.

71. Криницька І. Я. Функціональний стан системи антиоксидантного захисту крові у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом. *Медична хімія*. 2013. № 1. 34–39.

72. Кузнєцова М., Галєнова Т., Савчук О. Дослідження гострої та підгострої токсичності екстракту лушпиння квасолі звичайної за умов його перорального введення. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія*. 2016. №1. С. 31–35.

73. Курило Х. І. Фармакологічні властивості нових фітозасобів на основі козлятника лікарського, чорниці звичайної і таурину при експериментальному цукровому діабеті, інсулінорезистентності та метаболічному синдромі : дис. ... канд. біол. наук : 14.03.05 / Одеський національний медичний університет. Одеса, 2019. 183 с.

74. Лазарев А. В., Богданов С. С. Обзор классификации рода *Morus* L. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки.* 2009. №11 (66). С. 29–32.

75. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. Киев : Морион, 2000. 320 с.

76. Левицький А. П., Дем'яненко С. О., Цісельський Ю. В. Гепатопротекторні властивості кверцетину при експериментальному токсичному гепатиті. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* 2011. № 1. С. 7–11.

77. Лукашів О. Я., Боднар О. І., Грубінко В. В. Корекція обміну речовин у щурів селенхромліпідним комплексом з *Chlorella vulgaris* Biej та сполуками хрому(III) і селену(IV) за експериментального цукрового діабету 2-го типу. *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка. Сер. Біологія.* 2017. № 4. С. 64–70.

78. Мартишук Т. В. Вплив оксидативного стресу на систему антиоксидантного захисту організму щурів. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина.* 2016. №7. С. 8–12.

79. Марчишин С. М., Савич А. О., Андрійшин О. П. Вплив збору антидіабетичного на гістологічний стан печінки щурів за умов моделювання цукрового діабету II типу. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2016. № 3. С. 66–72.

80. Медвідь І. І. Вивчення протизапальної дії фармакологічних препаратів із листя шовковиці чорної. *Фармацевтичний часопис.* 2013. № 2. С. 113–115.

81. Медвідь І. І., Фіра Л. С. Вплив густого екстракту з листя чорної шовковиці на вільнорадикальні процеси в організмі щурів, уражених тетрахлорметаном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2010. № 2. С. 66–69.

82. Медвідь І. І., Фіра Л. С. Цукрознижувальна дія спиртової настойки з листя шовковиці чорної. *Запорожський медичинський журнал*. 2011. № 4. С. 116–118.

83. Медвідь І. І., Фіра Л. С., Лихацький П. Г. Підбір умовно терапевтичної дози екстракту та настойки з листя шовковиці чорної на моделі тетрахлорметанового гепатиту. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 152–154.

84. Медвідь І. І., Фіра, Л. С. Дослідження гострої токсичності настойки з листя чорної шовковиці. *Український біофармацевтичний журнал*. 2011. №3 (14). С. 24–28.

85. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк и др. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.

86. Мокрий В. Я., Зябліцев С. В., Борис Р. М. Порушення системи перекисного окислення ліпідів при цукровому діабеті 2-го типу (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. № 7. С. 41–44.

87. Мохорт Т. В. Дислипидемия и сахарный диабет: новые данные. *Медицинские новости*. 2012. № 9. С. 49–55.

88. Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: <http://mozdocs.kiev.ua> (дата звернення: 15.12.2019).

89. Особливості фітотерапії цукрового діабету крізь призму коморбідності й профілактики ускладнень (огляд літератури) / О. І. Волошин та ін. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. № 15(3). С. 258–267.

90. Оськина В. В., Чекалина К. И., Габриэлян Н. И. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах. *Лабораторное дело*. 1987. № 2. С. 23–25.

91. Паламарчук Е. П., Джуренко, Н. И. Интродукция шелковицы в Украине. *Интродукція рослин*. 2008. № 1. С. 20–31.

92. Питання введення до ДФУ національної монографії «Чорниці пагони» / Е. Е. Котова та ін. *Фармаком*. 2016. № 3. С. 9–15.

93. Показники антиоксидантної системи щурів, уражених тетрахлорметаном, після застосування екстракту з листя шовковиці / І. І. Медвідь, Л. С. Фіра, О. І. Острівка, Н. І. Бурмас. *Медична хімія*. 2011. № 4. С. 54–56.

94. Полифенольный состав листьев крыжовника отклоненного и шелковицы черной / С. Л. Пеливанова, И. И. Селина, О. А. Андреева, Э. Т. Оганесян. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012. № 22 (141). С. 170–173.

95. Посохова К. А., Стечишин І. П., Підгірний В. В. Вплив кверцетиновмісних сполук на стан міокарда при цукровому діабеті 2 типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 2. С. 17–21.

96. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу : наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1118282-12> (дата звернення: 15.12.2019).

97. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини / О. Г. Резніков, О. М. Полумбрик, Я. Г. Бальон, М. О. Полумбрик. *Вісник НАН України*. 2014. № 10. С. 17–29.

98. Рыбак В. А. Фармакологічне вивчення нових лікарських препаратів на основі густого екстракту квасолі для лікування цукрового діабету 2-го типу : дис. ... д-ра біол. наук : 14.03.05 / Одеський національний медичний університет. Одеса, 2018. 378 с.

99. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва : Гриф и К. 2012. 944 с.



100. Рыбак В. А., Малоштан Л. Н. Влияние биофлавоноидного комплекса из фасоли и метформина на показатели углеводного обмена у крыс на модели инсулиннезависимого сахарного диабета 2-го типа. *Вестник ВГУ*. 2015. № 2. С. 84–88.

101. Савич А.О. Фармакологічне та фітохімічне обґрунтування використання антидіабетичного рослинного збору в терапії цукрового діабету : дис. ... канд. фарм. наук : 14.03.05 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2017. 209 с.

102. Савич А. О., Марчишин С. М., Лар'яновська Ю. Б. Дослідження гепатопротекторного впливу збору антидіабетичного на гістологічний стан печінки щурів зі стрептозотоцин-нікотинамід-індукованим цукровим діабетом 2 типу. *ScienceRise. Pharmaceutical Science*. 2016. № 4. С. 36–42.

103. Селина И. И. Сравнительное изучение аминокислотного состава листьев шелковицы черной (*Morus nigra* L.), шелковицы белой (*Morus alba* L.) и шелковицы красной (*Morus rubra* L.). *Фундаментальные исследования*. 2014. № 3. С. 770–774

104. Семенюшко А. Походження й поширення квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.): історичні аспекти та історико-науковий аналіз. *Наукові записки: Серія «Історія»*. 2014. № 2(3). С. 162–166.

105. Сергієнко В. О. Дисліпопротеїнемії при цукровому діабеті 2 типу: основні напрями лікування (огляд літератури та власних досліджень). *Журнал НАМН України*. 2012. № 2. С. 205–216.

106. Ситник І. М., Хайтович М. В. Застосування антиоксидантів за цукрового діабету І типу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 6. С. 3–11.

107. Склярів О. Я. Клінічна біохімія : підручник. Київ : Медицина, 2006. 432 с.

108. Сорокман Т. В., Макарова О. В., Остапчук В. Г. Клинические и лабораторные критерии сахарного диабета 2-го типа у детей. *Международный эндокринологический журнал*. 2018. № 14. С. 46–50.

109. Спосіб одержання сухого екстракту стулок квасолі звичайної з гіпоглікемічною дією : пат. 130960 Україна : МПК А61К 36/48 (2006.01), А61К 9/14 (2006.01), А61Р 3/10 (2006.01). № а 2018 06542 ; заявл. 11.06.2018 ; опубл. 10.01.2019, Бюл. № 1.

110. «Средние молекулы» – образование и способы определения / В. В. Николайчик и др. *Лабораторное дело*. 1989. № 8. С. 31–33.

111. Стандартизація стулок квасолі звичайної за макро-та мікроскопічними ознаками / А. І. Крюкова, Л. М. Сіра, Л. А. Ковпак, І. М. Владимірова. *ScienceRise*. 2016. № 2. С. 32–37.

112. Стечишин І. П., Лепявко А. А. Вплив препаратів кверцетину на пероксидне окиснення ліпідів у міокарді при експериментальному цукровому діабеті 2-го типу. *Медична та клінічна хімія*. 2012. № 4. С. 88–91.

113. Стечишин І. П., Дуб А. І. Антиоксидантна та гіпоглікемічна активність біофлавоноїдів за цукрового діабету II типу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. № 6. С. 15–22.

114. Сучасні підходи до фармакологічної корекції метаболічних зрушень при цукровому діабеті типу 2 / Х. І. Курило, А. С. Вольська, І. М. Кліщ, Б. В. Заблоцький. *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка. Сер. Біологія*. 2019. № 3 (77). С. 71–80.

115. Тишкова Я. В., Молотков О. В., Ферамузова Э. Э. Об использовании глюкозотолерантного и адреналинового тестов для определения функционального состояния печени при ее токсическом поражении. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009. № 4 (2). С. 167–169.

116. Товчига О. В. Активність препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) та метформіну у щурів із порушеною толерантністю до глюкози. *Фітотерапія. Часопис*. 2017. № 2. С. 46–51.

117. Товчига О. В. Антидіабетична та органотропна дія засобів із яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) та їх комбінацій із антигіперглікемічними, діуретичними та гіпоурикемічними препаратами :

дис. ... д-ра фарм. наук : 14.03.05 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2019. 377 с.

118. Устінов О. В. Алгоритм дії лікаря і керівника закладу охорони здоров'я при наданні медичної допомоги пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу. *Укр. мед. часопис*. 2015. URL: [https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2015/01/Diabet\\_2.pdf](https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2015/01/Diabet_2.pdf) (дата звернення: 15.12.2019).

119. Фармакологическая коррекция экспериментальной гиперлипидемии комбинированным применением препаратов магния оротата и розувастатина / Е. Б. Артюшкова и др. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015. № 1. С. 72–77.

120. Функциональные методы исследования в эндокринологии / З. И. Цюхно, В. Н. Славнов, Н. И. Панченко, Е. М. Беседина. Киев : Здоровье. 1981. 238 с.

121. Ходоровський Г. І., Дмитренко Р. Р., Ясінська О. В. Вплив фотоперіоду різної тривалості на проокисно-антиоксидантний гомеостаз у тканинах ясен статевонезрілих самок щурів. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013. № 21. С. 8–13.

122. Цубанова Н. А., Бердник О. Г. Вплив комплексної антидіабетичної композиції на гістоструктуру підшлункової залози щурів за умов дексаметазонового діабету. *Клінічна фармація*. 2017. № 2. С. 53–59.

123. Цубанова Н. А., Бердник О. Г. Гістологічні дослідження впливу комплексної антидіабетичної композиції на стан печінки в щурів на тлі експериментального діабету. *Фармаком*. 2018. № 4. С. 40–50.

124. Цуркан О. О., Ковальчук Т. В., Гергель О. В. Вивчення амінокислотного складу листя та кори шовковиці білої (*Morus alba* L.) і шовковиці чорної (*Morus nigra* L.). *Фітотерапія*. 2010. № 3. С. 56–58.

125. Цуркан О. О., Ковальчук Т. В. Фітохімічне дослідження вуглеводних компонентів шовковиці білої та чорної. *Фітотерапія. Часопис*. 2010. №4. С. 69–72.

126. Цуркан О. О., Ковальчук Т. В., Гергель О. В. Вивчення біологічно активних речовин надземної частини шовковиці білої (*Morus alba* L.) та шовковиці чорної (*Morus nigra* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 6. С. 72–78.

127. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. Москва : Медиа Медика, 2004. 144 с.

128. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение. *Лабораторное дело*. 1991. № 10. С. 9–13.

129. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985. № 11. С. 678–684.

130. Чернацька О. М. Особливості ліпідного обміну в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. № 2. С. 238–244.

131. Чернишов В. А., Чирва О. В., Валентинова І. А. Деякі особливості вторинної дисліпідемії у пацієнтів з високим кардіометаболічним ризиком. *Український терапевтичний журнал*. 2016. № 1. С. 50–60.

132. Шебалдова К. О., Комісаренко Ю. І. Клінічний досвід використання рослинного засобу Глюцемедин у комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14, № 5. С. 462–468.

133. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік. URL: [https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/22919/1/%D0%A9%D0%94%D0%B7%D0%B0\\_2017\\_%D1%80%D1%96%D0%BA.pdf](https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/22919/1/%D0%A9%D0%94%D0%B7%D0%B0_2017_%D1%80%D1%96%D0%BA.pdf) (дата звернення: 15.12.2019).

134. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я

України. 2016 рік. URL: [https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/20687/1/%D0%A9%D0%BE%D1%80i%D1%87%D0%BD%D0%B0\\_%D0%B4%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D0%B2i%D0%B4\\_%D0%B7%D0%B0\\_2016\\_%D1%80i%D0%BA.pdf](https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/20687/1/%D0%A9%D0%BE%D1%80i%D1%87%D0%BD%D0%B0_%D0%B4%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D0%B2i%D0%B4_%D0%B7%D0%B0_2016_%D1%80i%D0%BA.pdf) (дата звернення: 15.12.2019).

135. Экспериментальное изучение противодиабетической активности 4-аминобензоилгидразида янтарной кислоты / В. П. Когетов и др. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011. № 5. С. 66–69.

136. Юрченко А., Креницька Д., Тимошенко М. Система глутатіону крові щурів з експериментальною моделлю ожиріння в разі споживання екстракту лущиння квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris*). *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія*. 2018. № 76 (2). С. 37–42.

137. Яковлева Л. В., Чорна Н. С., Ларьяновская Ю. Б. Влияние густого экстракта листьев березы бородавчатой на развитие нефропатии у крыс на фоне метаболического синдрома. *Universum: Медицина и фармакология*. 2016. № 5 (27). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3192> (дата звернення: 15.12.2019).

138. Яровой С. П. Особенности углеводного обмена на фоне бронхиальной астмы и экстрасистолической аритмии у детей. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 2, ч. 3, (58). С. 286–288.

139. 1-Deoxynojirimycin alleviates insulin resistance via activation of insulin signaling PI3K/AKT pathway in skeletal muscle of db/db mice / Q. Liu et al. *Molecules*. 2015. Vol. 20(12). P. 21700–21714.

140. 1-Deoxynojirimycin alleviates liver injury and improves hepatic glucose metabolism in db/db mice / Q. Liu et al. *Molecules*. 2016. Vol. 21(3). Art. 279. P. 1–12.

141. 1-Deoxynojirimycin and its Derivatives: A Mini Review of the Literature / H. Wang, Y. Shen, L. Zhao, Y. Ye *Current Medicinal Chemistry*. 2020.

142. 1-Deoxynojirimycin improves high fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis by restoring gut dysbiosis / J. Zheng et al. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2019. Vol. 71. P. 16–26.

143. 1-deoxynojirimycin inhibits glucose absorption and accelerates glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic mice / Y. G. Li et al. *Scientific Reports*. 2013. Vol. 3. Art. 1377. P. 1–12.

144. 1-Deoxynojirimycin, its potential for management of non-communicable metabolic diseases / K. Thakur et al. *Trends in Food Science & Technology*. 2019. Vol. 89. P. 88–99.

145. A comparison of food-grade folium mori extract and 1-deoxynojirimycin for glycemic control and renal function in streptozotocin-induced diabetic rats / S. S. Huang et al. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2014. Vol. 4(3). P. 162–170.

146. Abduljawad S. H., El-Refaei M. F., El-Nashar N. N. Protective and anti-angiopathy effects of caffeic acid phenethyl ester against induced type 1 diabetes in vivo. *International Immunopharmacology*. 2013. Vol. 17(2). P. 408–414.

147. Activation of the gut calcium-sensing receptor by peptide agonists reduces rapid elevation of plasma glucose in response to oral glucose load in rats / M. Muramatsu et al. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2014. № 306 (12). P. 1099–1107.

148. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus / K. Nowotny, T. Jung, A. Höhn et al. *Biomolecules*. 2015. Vol. 5(1). P. 194–222.

149. Al-Goblan A. S., Al-Alfi M. A., Khan M. Z. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2014. Vol. 7. P. 587–591.

150. Alonso-Magdalena P., Quesada I., Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011. Vol. 7 (6). P. 346–353.

151. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. URL: [http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1](http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1) (last accessed: 15.12.2019).
152. Amiot M. J., Riva C., Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2016. Vol. 17(7). P. 573–586.
153. An overview of the biological production of 1-deoxynojirimycin: current status and future perspective / W. Zhang, W. Mu, H. Wu, Z. Liang *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019. Vol. 103 (23-24). P. 9335–9344.
154. Andersen C. J., Fernandez M. L. Dietary strategies to reduce metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2013. Vol. 14(3). P. 241–254.
155. Antiatherosclerotic effects of plant flavonoids / S. Salvamani et al. *BioMed research international*. 2014. Art. 480258. P. 1–12.
156. Antifatigue activity and exercise performance of phenolic-rich extracts from *Calendula officinalis*, *Ribes nigrum*, and *Vaccinium myrtillus* / Y. T. Tung et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11(8). Art. 1715. P. 1–16.
157. Anti-inflammatory activity of berry fruits in mice model of inflammation is based on oxidative stress modulation / G. M. Nardi et al. *Pharmacognosy research*. 2016. Vol. 8(1). P. 42–49.
158. Anti-neuroinflammatory and antioxidant phenols from mulberry fruit (*Morus alba* L.) / X. Xu et al. *Journal of Functional Foods*. 2020. Vol. 68. Art. 103914. P. 1–9.
159. Antioxidant and anti-diabetic effects of caffeic acid in a rat model of diabetes / W. Xu et al. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2020. Vol. 19(6). P. 1227–1232.
160. Aqueous leaf extract of *Ocimum gratissimum* improves haematological parameters in alloxan induced diabetic rats via its antioxidant properties / S. T. Shittu et al. *International journal of applied and basic medical research*. 2016. Vol. 6. C. 96–100.

161. Asmat U., Abad K., Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress. A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016. Vol. 24(5). P. 547–553.
162. Bailey C. J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017. Vol. 60(9). P. 1566–1576.
163. Barrett M. L., Udani J. K. A proprietary alpha-amylase inhibitor from white bean (*Phaseolus vulgaris*): a review of clinical studies on weight loss and glycemic control. *Nutrition Journal*. 2011. Vol. 10(1). Art. 24. P. 1–10.
164. Beneficial effect of myricetin on renal functions in streptozotocin-induced diabetes / F. Ozcan et al. *Clinical and experimental medicine*. 2012. Vol. 12(4). P. 265–272.
165. Beneficial effects of common bean on adiposity and lipid metabolism / H. Thompson, J. McGinley, E. Neil, M. Brick. *Nutrients*. 2017. Vol. 9(9). Art. 998. P. 1–12.
166. Beneficial effects of melatonin on serum nitric oxide, homocysteine, and ADMA levels in fructose-fed rats / Ş. Kantar, N. Türközkan, F. S. Bircan, Ö. T. Paşaoğlu *Pharmaceutical biology*. 2015. Vol. 53(7). P. 1035–1041.
167. Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) / W. K. Chu, S. C. Cheung, R. A. Lau, I. F. Benzie. *Herbal Medicine: biomolecular and clinical aspects*. 2011. Chapter 4. P. 55–71.
168. Bioactive components and the effect of hydroalcoholic extract of *Vaccinium myrtillus* on postprandial atherosclerosis risk factors in rabbits / Y. Madihi et al. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2013. Vol. 29. P. 384–389.
169. Bösenberg L. H., van Zyl D. G. The mechanism of action of oral antidiabetic drugs: A review of recent literature. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. 2008. Vol. 13(3). P. 80–88.
170. Brahmachari G. Bio-flavonoids with promising antidiabetic potentials: A critical survey. *Research signpost*. 2011. Vol. 661(2). P. 187–212.
171. Caffeic acid attenuates diabetic kidney disease via modulation of autophagy in a high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rat / M. Matboli et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7(1). Art. 2263. P. 1–12.



172. Caffeic acid phenylethyl amide protects against the metabolic consequences in diabetes mellitus induced by diet and streptozocin / Y. C. Weng et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012. Art. 984780. P. 1–12.

173. Caffeic and chlorogenic acids inhibit key enzymes linked to type 2 diabetes (in vitro): a comparative study / G. Oboh et al. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2015. Vol. 26 (2). P. 165–170.

174. Calò R., Marabini L. Protective effect of *Vaccinium myrtillus* extract against UVA-and UVB-induced damage in a human keratinocyte cell line (HaCaT cells). *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2014. Vol. 132. P. 27–35.

175. Câmara C. R., Urrea C. A., Schlegel V. Pinto beans (*Phaseolus vulgaris* L.) as a functional food: implications on human health. *Agriculture*. 2013. Vol. 3(1). P. 90–111.

176. Causal associations of adiposity and body fat distribution with coronary heart disease, stroke subtypes, and type 2 diabetes mellitus: a Mendelian randomization analysis / C. E. Dale et al. *Circulation*. 2017. Vol. 135(24). P. 2373–2388.

177. Chakraborty A., Bhattacharyya M. Diabetes, Hypertension and Cardiovascular Disease-An Unsolved Enigma. *Phytotherapy in the Management of Diabetes and Hypertension*. 2012. Vol. 1. P. 97–130.

178. Chan E.W.C., Phui-Yan L.Y.E., Siu-Kuin W.O.N.G. Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chinese journal of natural medicines*. 2016. Vol. 14(1). P. 17–30.

179. Changes in metabolic syndrome and its components and the risk of type 2 diabetes: a nationwide cohort study / M. K. Lee et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10(1). Art. 2313. P. 1–8.

180. Chemical composition, antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase-inhibiting activities of the aqueous and hydroethanolic extracts of *Vaccinium myrtillus* leaves / K. Bljajić et al. *Molecules*. 2017. Vol. 22(5). Art. 703. P. 1–14.

181. Chiva-Blanch G., Badimon L. Effects of polyphenol intake on metabolic syndrome: current evidences from human trials. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. Art. 5812401. P. 1–18.

182. Chlorogenic acid and rutin play a major role in the in vivo anti-diabetic activity of *Morus alba* leaf extract on type II diabetic rats / A. Hunyadi et al. *PLoS One*. 2012. Vol. 7(11). Art. 50619. P. 1–6.

183. Chronic adjunction of 1-deoxynojirimycin protects from age-related behavioral and biochemical changes in the SAMP8 mice / G. H. Chen et al. *Age*. 2015. Vol. 37(5). Art. 102. P. 1–24.

184. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management / A. Chaudhury et al. *Frontiers in endocrinology*. 2017. Vol. 8 (6). P. 1–12.

185. Collino M. High dietary fructose intake: sweet or bitter life? *World journal of diabetes*. 2011. Vol. 2(6). P. 77–81.

186. Combined treatment of mulberry leaf and fruit extract ameliorates obesity-related inflammation and oxidative stress in high fat diet-induced obese mice / H. H. Lim et al. *Journal of medicinal food*. 2013. Vol. 16(8). P. 673–680.

187. Comparative analysis of 1-deoxynojirimycin contribution degree to  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity and physiological distribution in *Morus alba* L. / C. Liu et al. *Industrial Crops and Products*. 2015. Vol. 70. P. 309–315.

188. Comparison of 1-deoxynojirimycin and aqueous mulberry leaf extract with emphasis on postprandial hypoglycemic effects: in vivo and in vitro studies / H. J. Kwon, J. Y. Chung, J. Y. Kim, O. Kwon. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011. Vol. 59(7). P. 3014–3019.

189. Consumption of sugar-sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, metaanalysis, and estimation of population attributable fraction / F. Imamura et al. *British Medical Journal*. 2015. Art. 3576. P. 1–12.

190. Current Pharmacological Trends on Myricetin / G. Gupta et al. *Drug research*. 2020. Vol. 70(10). P. 448–454.

191. DeFronzo R. A. From the triumvirate to the „ominous octet”: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Diabetology*. 2009. Vol. 10(3). P. 101–128.
192. DeFronzo R. A., Abdul-Ghani M. Type 2 diabetes can be prevented with early pharmacological intervention. *Diabetes care*. 2011. Vol. 34 (2). P. 202–209.
193. Demir H., Bicim G. Antioxidant, phenolic content and antimicrobial properties of bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.). *Agricultural and natural sciences*. Chapter V. 2020. P. 57–72.
194. Demographic and clinical factors associated with development of type 2 diabetes: a review of the literature / Y. Pinchevsky et al. *International Journal of General Medicine*. 2020. Vol. 13. P. 121–129.
195. Determination of fruit chemical properties of *Morus nigra* L., *Morus alba* L. and *Morus rubra* L. by HPLC / M. Gundogdu, F. Muradoglu, R. G. Sensoy, H. Yilmaz. *Scientia Horticulturae*. 2011. Vol. 132. P. 37–41.
196. Development of analysis methods of the bilberry shoots dry extract and researching of its hypoglycemic activity / L. Vronska et al. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 6-th International conference and workshop, Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019. Lublin-Naleczow, 2019. P. 120–121.
197. Development of high 1-deoxynojirimycin (DNJ) content mulberry tea and use of response surface methodology to optimize tea-making conditions for highest DNJ extraction / C. Vichasilp et al. *T.LWT-Food Science and Technology*. 2012. Vol. 45(2). P. 226–232.
198. Dexamethasone-induced insulin resistance: kinetic modeling using novel pet radiopharmaceutical 6-deoxy-6-[18 F] fluoro-D-glucose / K. H. Su et al. *Molecular Imaging and Biology*. 2014. Vol. 16 (5). P. 710–720.
199. Dietary myricetin intake is inversely associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population / Z. Yao et al. *Nutrition Research*. 2019. Vol. 68. P. 82–91.

200. Dietary polyphenols and metabolic syndrome among Iranian adults / G. Sohrab et al. *International journal of food sciences and nutrition*. 2013. Vol. 64(6). P. 661–667.

201. Dietary polyphenols are inversely associated with metabolic syndrome in Polish adults of the HAPIEE study / G. Grosso et al. *European journal of nutrition*. 2017. Vol. 56(4). P. 1409–1420.

202. Diversification and population structure in common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) / M. W. Blair, A. Soler, A. J. Cortés. *PLoS One*. 2012. Vol. 7(11). Art. 49488. P. 1–12.

203. Dub A. Investigation the effect of the hypoglycemic herbal remedy, that contains extracts of the white mulberry, common bean and blueberry on the experimental model of insulin resistance. *Annual young medical scientists conference 2018* : abstracts book of IV International conference of students and young scientists, Kyiv, 23–25 November 2018. Kyiv, 2018. P. 129–130.

204. Dub A., Vronska L., Klishch I. Application the phytochemical composition of dry extracts for correction the lipid metabolism changes in experimental metabolic syndrome. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 6-th International conference and workshop, Lublin-Naleczow, 10–12 September 2019. Lublin-Naleczow, 2019. P. 122–123.

205. Dub A., Vronska L., Klishch I. Comparative study of hypoglycemic activity of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) shells dry extracts. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 5-th International conference and workshop, Lublin, 21-24 June 2017. Lublin, 2017. P. 68.

206. Early detection of type 2 diabetes mellitus using machine learning-based prediction models / L. Kopitar et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10(1). Art. 11981. P. 1–12.

207. Effect of 1-Deoxynojirimycin Isolated from Mulberry Leaves on Glucose Metabolism and Gut Microbiota in a Streptozotocin-Induced Diabetic Mouse Model / T. G. Hu et al. *Journal of natural products*. 2019. Vol. 82(8). P. 2189–2200.

208. Effect of aqueous extract from *Phaseolus vulgaris* pods on lipid peroxidation and antioxidant enzymes activity in the liver and kidney of diabetic rats / M. Y. Kyznetsova et al. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2015. Vol. 5(5). P. 1–6.

209. Effect of bilberry extract (*Vaccinium myrtillus* L.) on drug-metabolizing enzymes in rats / J. Prokop et al. *Food and Chemical Toxicology*. 2019. Vol. 129. P. 382–390.

210. Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action / M. A. Alam et al. 2014. *Advances in Nutrition*. Vol. 5(4). P. 404–417.

211. Effect of extracts of bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.) on amyloglucosidase and  $\alpha$ -glucosidase activity / D. P. Karcheva-Bahchevanska et al. *Folia medica*. 2017. Vol. 59(2). P. 197–202.

212. Effect of mulberry leaf extract with enriched 1-deoxynojirimycin content on postprandial glycemic control in subjects with impaired glucose metabolism / A. Asai et al. *Journal of diabetes investigation*. 2011. Vol. 2(4). P. 318–323.

213. Effectiveness of herbal medicines for weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Maunder et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020. Vol. 22(6). P. 891–903.

214. Effects of a new combination of nutraceuticals with *Morus alba* on lipid profile, insulin sensitivity and endothelial function in dyslipidemic subjects. A cross-over, randomized, double-blind trial / V. Trimarco et al. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2015. Vol. 22(2). P. 149–154.

215. Effects of blueberry and cranberry consumption on type 2 diabetes glycemic control: a systematic review / D. M. U. P. Rocha et al. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019. Vol. 59(11). P. 1816–1828.

216. Effects of ferulic acid on diabetic nephropathy in a rat model of type 2 diabetes / R. Choi et al. *Experimental & molecular medicine*. 2011. Vol. 43(12). P. 676–683.

217. Effects of mulberry ethanol extracts on hydrogen peroxide-induced oxidative stress in pancreatic  $\beta$ -cells / Y. R. Kim et al. *International journal of molecular medicine*. 2014. Vol. 33(1). P. 128–134.

218. Eizirik D. L., Pasquali L., Cnop M. Pancreatic  $\beta$ -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020. Vol. 16. P. 349–362.

219. Elkiran O., Avşar C. Chemical composition and biological activities of the essential oil from the leaves of *Vaccinium myrtillus* L. *Bangladesh journal of botany*. 2020. Vol. 49(1). P. 91–96.

220. Ellman G. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959. Vol. 83. P. 70–77.

221. Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends / M. A. B. Khan et al. *Journal of epidemiology and global health*. 2020. Vol. 10(1). P. 107–111.

222. Ethnobotanical survey of highly effective medicinal plants and phytotherapies to treat diabetes mellitus II in South-West Pakistan / S. Zain-ul-Abidin et al. *Indian journal of traditional knowledge*. 2018. Vol. 17(4). P. 682–690.

223. European convention for the protection of vertebrate animals used for experiment and other scientific purposes. Council of Europe. Strasburg, 1986. URL: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ncKp4bI9JG4J:www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html+&cd=3&hl=uk&ct=clnk&gl=ua> (last accessed: 15.12.2019).

224. Evaluation of a standardized extract from *Morus alba* against  $\alpha$ -glucosidase inhibitory effect and postprandial antihyperglycemic in patients with impaired glucose tolerance: a randomized double-blind clinical trial / S. H. Hwang et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016. Art. 8983232. P. 1–10.

225. Evaluation of polyphenol and flavonoid profiles and the antioxidant effect of *carduus acanthoides* hydroalcoholic extract compared with *vaccinium*

myrtillus in an animal model of diabetes mellitus / R. M. Varut et al. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018. Vol. 51(12). P. 1088–1095.

226. Evaluation of the anti-hyperglycemic effect and safety of microorganism 1-deoxynojirimycin / S. Takasu et al. *PloS one*. 2018. Vol. 13(6). Art. 199057. P. 1–10.

227. Extraction of bilberry (*Vaccinium myrtillus*) antioxidants using supercritical/subcritical CO<sub>2</sub> and ethanol as co-solvent / O. Babova, A. Occhipinti, A. Capuzzo, M. E. Maffei. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2016. Vol. 107. P. 358–363.

228. Ferulic acid alleviates the symptoms of diabetes in obese rats / Y. Song et al. *Journal of Functional Foods*. 2014. Vol. 9. P. 141–147.

229. Ferulic acid and derivatives: molecules with potential application in the pharmaceutical field / L. B. D. Paiva, R. Goldbeck, W. D. D. Santos, F. M. Squina. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 49(3). P. 395–411.

230. Flavonoid intake and all-cause mortality / K. L. Ivey et al. *The American journal of clinical nutrition*. 2015. Vol. 101(5). P. 1012–1020.

231. Freeze-dried bilberry (*Vaccinium myrtillus*) dietary supplement improves walking distance and lipids after myocardial infarction: an open-label randomized clinical trial / L. Arevström et al. *Nutrition Research*. 2019. Vol. 62. P. 13–22.

232. Ganesan K., Xu B. Polyphenol-rich dry common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) and their health benefits. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18(11). Art. 2331. P. 1–26.

233. Ghasemi A., Khalifi S., Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes. *Acta Physiologica Hungarica*. 2014. Vol. 101(4). P. 408–420.

234. Ginter E., Simko V. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. *In Diabetes*. Springer. 2013. Vol. 771. P. 42–50.

235. Gohil K. J., Kshirsagar S. B., Sahane R. S. Ferulic acid-A comprehensive pharmacology of an important bioflavonoid. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012. Vol. 3. P. 700–710.
236. González-Gallego J., Sánchez-Campos S., Tuñón M. J. Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *Nutricion Hospitalaria*. 2007. Vol. 22(3). P. 287–293.
237. Güder A., Gür M., Engin M. S. Antidiabetic and antioxidant properties of bilberry (*Vaccinium myrtillus* Linn.) fruit and their chemical composition. *Journal of Agricultural Science and Technology*. 2015. Vol. 17. P. 401–414
238. Han T., Wang W., Cao X. Purification and activity research of hypoglycemic components from the extract of mulberry (*Morus alba* L.) leaves. *Separation Science Plus*. 2018. Vol. 1(7). P. 520–525.
239. Henriksen E. J., Diamond-Stanic M. K., Marchionne E. M. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011. Vol. 51(5). P. 993–999.
240. Hosseini A., Shafiee-Nick R., Ghorbani A. Pancreatic beta cell protection/regeneration with phytotherapy. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 51(1) P. 1–16.
241. Huang D. W., Shen S. C. Caffeic acid and cinnamic acid ameliorate glucose metabolism via modulating glycogenesis and gluconeogenesis in insulin-resistant mouse hepatocytes. *Journal of Functional Foods*. 2012. Vol. 4(1). P. 358–366.
242. Human beta cell mass and function in diabetes: recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis / C. Chen et al. *Molecular metabolism*. 2017. Vol. 6(9). P. 943–957.
243. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of aqueous extract of phaseolus vulgaris pods in streptozotocin-diabetic rats / M. F. Almuaigel et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017. Vol. 94. P. 742–746.



244. Hypoglycemic effect of white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry fruits in diabetic rat / H. I. Mahmoud, S. M. G. ElRab, A. F. Khalil, S. M. Ismael. *European Journal of Chemistry*. 2014. Vol. 5(1). P. 65-72.

245. Hypolipidemic activity of the new phytocomposition under experimental metabolic syndrome / A. Dub et al. *Czasopismo aptekarskie*. 2021. Vol. 8–9. P. 52–58.

246. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. URL: <https://icd.who.int/browse11/> (дата звернення: 15.12.2019).

247. IDF diabetes atlas - 10th edition. URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (last accessed: 05.11.2021).

248. IDF diabetes atlas – 9-th edition. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition/> (last accessed: 15.12.2019).

249. Improving type 2 diabetes mellitus glycaemic control through lifestyle modification implementing diet intervention: a systematic review and meta-analysis / L. Garcia-Molina et al. *European journal of nutrition*. 2020. Vol. 59(4). P. 1313–1328.

250. In vitro anti-inflammatory activity of phenolic rich extracts from white and red common beans / A. García-Lafuente et al. *Food Chemistry*. 2014. Vol. 161. P. 216–223.

251. In Vitro  $\alpha$ -Glucosidase Inhibition and Antioxidant Activity of Mulberry (*Morus alba* L.) Leaf Ethanolic Extract / H. M. Danuri, W. A. Lestari, U. Sugiman, D. N. Faridah. *Jurnal Gizi dan Pangan*. 2020. Vol.15(1). P. 45–52.

252. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes / N. Esser et al. *Diabetes research and clinical practice*. 2014. Vol. 105(2). P. 141–150.

253. Influence of mulberry leaf extract on the blood glucose and breath hydrogen response to ingestion of 75 g sucrose by type 2 diabetic and control subjects / M. Mudra et al. *Diabetes care*. 2007. Vol. 30(5). P. 1272–1274.

254. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes / C. J. Nolan et al. *Diabetes*. 2015. Vol. 64(3). P. 673–686.

255. Intake of mulberry 1-deoxynojirimycin prevents diet-induced obesity through increases in adiponectin in mice / T. Tsuduki et al. *Food chemistry*. 2013. Vol. 139(1–4). P. 16–23.

256. Islam M., Choi H. Nongenetic Model of Type 2 Diabetes: A Comparative Study. *Pharmacology*. 2007. Vol. 79 (4). P. 243–249.

257. Ismail-Beigi F. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2012. Vol. 366(14). P. 1319–1327.

258. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents / E. J. Mayer-Davis et al. *Pediatric diabetes*. 2018. Vol. 19, Suppl. 27. P. 7–19.

259. Kandasamy N., Ashokkumar N. Myricetin, a natural flavonoid, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-cadmium-induced experimental diabetic nephrotoxic rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*. 2012. Vol. 2(4). P. 246–251.

260. Kerner W., Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2014. Vol. 122(07). P. 384–386.

261. Kimura T. Development of mulberry leaf extract for suppressing postprandial blood glucose elevation. In *hypoglycemia-Causes and Occurrences*. *IntechOpen*. 2011. Chapter 3. P. 25–36.

262. Klevanova V., Trzhetsynskiy S. Antidiabetic activity of blood burnet extract in high fructose fed insulin resistant rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015. Vol. 3. P. 425–433

263. Kozłowska A., Szostak-Wegierek D. Flavonoids-food sources and health benefits. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2014. Vol. 65(2). P. 79–85.

264. Li Y., Ding Y. Minireview: Therapeutic potential of myricetin in diabetes mellitus. *Food Science and Human Wellness*. 2012. Vol. 1(1). P. 19–25.

265. Lila M. A. Impact of bioflavonoids from berryfruits on biomarkers of metabolic syndrome. *Functional Foods in Health and Disease*. 2011. Vol. 1(2). P. 13–24.

266. Mancuso C., Santangelo R. Ferulic acid: pharmacological and toxicological aspects. *Food and Chemical Toxicology*. 2014. Vol. 65. P. 185–195.

267. Mane P. B., Antre R. V., Oswal R. J. Antidiabetic drugs: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*. 2012. Vol. 1. P. 301–306.

268. Medicinal plants and management of Diabetes Mellitus: a review / S. Mustafa et al. *Pak. Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 29 (5). P. 1885–1891.

269. Metabolic effect of 1-deoxynojirimycin from mulberry leaves on db/db diabetic mice using liquid chromatography–mass spectrometry based metabolomics / X. Q. Hu et al. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2017. Vol. 65(23). P. 4658–4667.

270. Metabolic effects of the ingestion of different fructose sources in rats / C. J. C. S. Meirelles, L. A. Oliveira, A. A. Jordão, A. M. Navarro. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2011. Vol. 119(04). P. 218–220.

271. Metabolic syndrome is associated with oxidative stress and proinflammatory state / M. Monserrat-Mesquida et al. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9(3). Art. 236. P. 1–14.

272. Mohammadi J., Naik P. R. The histopathologic effects of *Morus alba* leaf extract on the pancreas of diabetic rats. *Turkish Journal of Biology*. 2012. Vol. 36(2). P. 211–216.

273. Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids / M. Kawser Hossain et al. *International journal of molecular sciences*. 2016. Vol. 17(4). Art. 569. P. 1–32.

274. Mulberroside F isolated from the leaves of *Morus alba* inhibits melanin biosynthesis / S. H. Lee et al. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2002. Vol. 25(8). P. 1045–1048.

275. Mulberry leaves (*Morus alba* L.) ameliorate obesity-induced hepatic lipogenesis, fibrosis, and oxidative stress in high-fat diet-fed mice / J. Y. Ann et al. *Genes & nutrition*. 2015. Vol. 10(6). Art. 46. P. 1–13.

276. Multiple cycles of repeated treatments with a *Phaseolus vulgaris* dry extract reduce food intake and body weight in obese rats / M. A. Carai et al. *British journal of nutrition*. 2011. Vol. 106(5). P. 762–768.

277. Myricetin: A dietary molecule with diverse biological activities / D. K. Semwal, R. B. Semwal, S. Combrinck, A. Viljoen. *Nutrients*. 2016. Vol. 8(2). Art. 90. P. 1–31.

278. Myricetin: a potent approach for the treatment of type 2 diabetes as a natural class B GPCR agonist / Y. Li et al. *The FASEB Journal*. 2017. Vol. 31(6). P. 2603–2611.

279. Nankar R., Prabhakar P. K., Doble M. Hybrid drug combination: Combination of ferulic acid and metformin as anti-diabetic therapy. *Phytomedicine*. 2017. Vol. 37. P. 10–13.

280. Natural flavonoids as potential herbal medication for the treatment of diabetes mellitus and its complications / J. Chen et al. *Natural Product Communications*. 2015. Vol. 10(1). P. 187–200.

281. Novel insights into the pharmacology of flavonoids / B. Romano et al. *Phytotherapy research*. 2013. Vol. 27(11). P. 1588–1596.

282. Obesity – Our World in Data. URL: <https://ourworldindata.org/obesity/> (last accessed: 15.12.2019).

283. Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components / I. Abete, E. Goyenechea, M. A. Zulet, J. A. Martinez. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. 2011. Vol. 21. Suppl. 2. P. B1–B15.

284. Obesity phytotherapy: Review of native herbs used in traditional medicine for obesity / M. Bahmani et al. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*. 2016. Vol. 21(3). P. 228–234.

285. Olokoba A. B., Obateru O. A., Olokoba L. B. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman medical journal*. 2012. Vol. 27(4). P. 269–273.
286. O'Neill S., O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity reviews*. 2015. Vol. 16(1). P. 1–12.
287. Oral hypoglycemic drugs: pathophysiological basis of their mechanism of action / B. Lorenzati et al. *Pharmaceuticals*. 2010. Vol. 3(9). P. 3005–3020.
288. Panchal S. K., Poudyal H., Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *The Journal of nutrition*. 2012. Vol. 142(6). P. 1026–1032.
289. Park K. S., Chong Y., Kim M. K. Myricetin: biological activity related to human health. *Applied Biological Chemistry*. 2016. Vol. 59(2). P. 259–269.
290. Phaseolus vulgaris extract affects glycometabolic and appetite control in healthy human subjects / A. Spadafranca et al. *British Journal of Nutrition*. 2013. Vol. 109(10). P. 1789–1795.
291. Phaseolus vulgaris L. Extract: alpha-amylase inhibition against metabolic syndrome in mice / L. Micheli et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11(8). Art. 1778. P. 1–20.
292. Phytotherapy in the management of diabetes: A review / P. Governa et al. *Molecules*. 2018. Vol. 23(1). Art. 105. P. 1–22.
293. Polyphenols rich fraction from Geoffroea decorticans fruits flour affects key enzymes involved in metabolic syndrome, oxidative stress and inflammatory process / M. S. Costamagna et al. *Food chemistry*. 2016. Vol. 190. P. 392–402.
294. Potential role of bioactive compounds of Phaseolus vulgaris L. on lipid-lowering mechanisms / A. K. Ramírez-Jiménez et al. *Food Research International*. 2015. Vol. 76. P. 92–104.
295. Preparation of the branch bark ethanol extract in mulberry Morus alba, its antioxidation, and antihyperglycemic activity in vivo / S. Wang, M. Fang, Y. L. Ma, Y. Q. Zhang. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014. Art. 569652. P. 1–8.

296. Protective Effect of Caffeic Acid on Streptozotocin Induced Gestational Diabetes Mellitus in Rats: Possible Mechanism / Y. Liu, S. Liu, H Wang., W. Su. *Pakistan Journal of Zoology*. Vol. 2021. Art. 1. P. 1–8.

297. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and novel cape analogue as inducers of heme oxygenase-1 in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats / V. Sorrenti et al. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20. Art. 2441. P. 1–13.

298. Ramesh H. L., Sivaram V., Murthy V. Y. Antioxidant and medicinal properties of mulberry (*Morus sp.*): A review. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 3(6). P. 320–343.

299. Razavi B. M., Hosseinzadeh H. Saffron: a promising natural medicine in the treatment of metabolic syndrome. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2017. Vol. 97(6). P. 1679–1685.

300. Regular intake of white kidney beans extract (*Phaseolus vulgaris L.*) induces weight loss compared to placebo in obese human subjects / S. Wang et al. *Food Science & Nutrition*. 2020. Vol. 8(3). P. 1315–1324.

301. Regulatory Mechanism of Caffeic acid on glucose Metabolism in Diabetes / M. Yusuf et al. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019. Vol. 12(10). P. 4735–4740.

302. Ríos J. L., Francini F., Schinella G. R. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Planta medica*. 2015. Vol. 81(12/13). P. 975–994.

303. Risk analysis for cardiovascular complication based on the artherogenic index of plasma of Type 2 diabetes mellitus patients in Medan, Indonesia / R. Amelia et al. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2020. Vol. 22(03). P. 197–201.

304. Risk factors for type 2 diabetes mellitus preceded by  $\beta$ -cell dysfunction, insulin resistance, or both in older adults: the Cardiovascular Health Study / F. Imamura et al. *American journal of epidemiology*. 2013. Vol. 177(12). P. 1418–1429.

305. Roles of chlorogenic acid on regulating glucose and lipids metabolism: a review / S. Meng et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013. Art. 801457. P. 1–11.

306. Santana-Gálvez J., Cisneros-Zevallos L., Jacobo-Velázquez D. A. Chlorogenic acid: Recent advances on its dual role as a food additive and a nutraceutical against metabolic syndrome. *Molecules*. 2017. Vol. 22(3). Art. 358. P. 1–21.

307. Sari W. Ethanolic Extracts of Mulberry (*Morus alba* Linn) Leaf Prevent Hyperlipidemia and Oxidative Stress-induced Steatohepatitis in Rats. *International Summit on Science Technology and Humanity (ISETH2019)*. 2019. P. 610–617.

308. Scientometric study of academic publications on antioxidative herbal medicines in type 2 diabetes mellitus / O. Tabatabaei-Malazy et al. *Journal of diabetes & metabolic disorders*. 2016 Vol. 15(1). Art. 48. P. 1–8.

309. Sedlack J., Lindsay H. Estimation of total protein sulfhydryl groups in tissue with Ellmans reagent. *Anal. Biochem*. 1968. Vol. 25. P. 192–205.

310. Silymarin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. Voroneanu et al. *Journal of diabetes research*. 2016. Art. 5147468. P. 1–10.

311. Smeriglio A., Monteleone D., Trombetta D. Health effects of *Vaccinium myrtillus* L.: evaluation of efficacy and technological strategies for preservation of active ingredients. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 14(7). P. 567–584.

312. Soccio R. E., Chen E. R., Lazar, M. A. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell metabolism*. 2014. Vol. 20(4). P. 573–591.

313. Solanki N. D., Bhavsar S. K., Pandya D. T. Role of phytotherapy in diabetic neuropathy and neurodegeneration: from pathogenesis to treatment. *The Journal of Phytopharmacology*. 2018. Vol. 7(2). P. 152–161.

314. Studies on the constituents of the leaves of *Morus alba* L. / K. Doi et al. *Chemical and pharmaceutical bulletin*. 2001. Vol. 49(2). P. 151–153.
315. Study of biologically active substances of white mulberry leaves and their extracts / L. Vronska, A. Demyd, A. Dub, T. Hroshovyi, I. Klishch. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 5-th International conference and workshop, Lublin, 21-24 June 2017. Lublin, 2017. P. 167.
316. Study of the specific activity of the phytochemical composition on the dexamethasone-induced insulin resistance / A. I. Dub, I. M. Klishch, L. V. Vronska, I. P. Stechyshyn. *Medical and Clinical Chemistry*. 2021. Vol. 2. P. 5–14.
317. Substantiation of the choice of components for a combined drug used for the treatment of type 2 diabetes mellitus / K. N. Toraiev et al. *Вісник фармації*. 2017. № 1. С. 25–31.
318. Sugar-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome – Review of Classical and New Compounds: Part-I / R. Vieira et al. *Pharmaceuticals*. 2019. Vol. 12(4). Art. 152. P. 1–31.
319. Superoxide anion radical scavenging activity of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) / V. Tumbas et al. *Journal of Berry Research*. 2010. Vol. 1(1). P. 13–23.
320. Swarup, S., Goyal, A., Grigorova, Y., & Zeltser, R. (2020). Metabolic syndrome. StatPearls. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/> (last accessed: 15.12.2019).
321. Synergistic interaction of ferulic acid with commercial hypoglycemic drugs in streptozotocin induced diabetic rats / P. K. Prabhakar, R. Prasad, S. Ali, M. Doble. *Phytomedicine*. 2013. Vol. 20(6). P. 488–494.
322. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*. 2015. Vol. 6(3). P. 456–480.
323. Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012. Vol. 61(4). P. 778–779.



324. Te Morenga L., Mallard S., Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *British Medical Journal*. 2013. Art. 346. P. 1–25.

325. Tetrapleura tetraptera spice attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced obese and type 2 diabetic rats with metabolic syndrome features / D. Kuate et al. *Lipids in health and disease*. 2015. Vol. 14(1). Art. 50. P. 1–13.

326. The combination of insulin resistance and visceral adipose tissue estimation improves the performance of metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes / N. E. Antonio-Villa et al. *Diabetic Medicine*. 2020. Vol. 37(7). P. 1192–1201.

327. The effect of *Morus alba* leaves extract and powder on resistin levels and liver transaminase enzymes activities in diabetes / Z. Salemi et al. *Cellular and Molecular Biology*. 2016. Vol. 62(6). P. 112–118.

328. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis / D. Sherifali et al. *Diabetes care*. 2010. Vol. 33(8). P. 1859–1864.

329. The effects of caffeic acid phenethyl ester on streptozotocin-induced diabetic liver injury / E. Taslidere et al. *Bratislava Medical Journal*. 2016. Vol. 117(5). P. 276–282.

330. The effects of *Ficus carica* on the activity of enzymes related to metabolic syndrome / R. Mopuri et al. *Journal of food and drug analysis*. 2018. Vol. 26(1). P. 201–210.

331. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / D. M. Tanase et al. *Journal of Diabetes Research*. 2020. Art. 3920196. P. 1–16.

332. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus / J. C. Ozougwu, K. C. Obimba, C. D. Belonwu, C. B. Unakalamba. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2013. Vol. 4(4). P. 46–57.

333. The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: a comprehensive review of the literature / N. Tajik, M. Tajik, I. Mack, P. Enck. *European Journal of Nutrition*. 2017. Vol. 56(7). P. 2215–2244.

334. The potential role of antioxidants in metabolic syndrome / B. Martins Gregório et al. *Current pharmaceutical design*. 2016. Vol. 22(7). P. 859–869.

335. The prevalence of underweight, overweight and obesity in children and adolescents from Ukraine / K. Dereń et al. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8(1). Art. 3625. P. 1–7.

336. The Protective Effects of Myricetin against Cardiovascular Disease / L. Wang, H. Wu, F. Yang, W. Dong. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2019. Vol. 65(6). P. 470–476.

337. The regulatory impacts of *Morus alba* leaf extract on some enzymes involved in glucose metabolism pathways in diabetic rat liver / M. Nazari et al. *Clinical Laboratory*. 2013. Vol. 59(5–6). P. 497–504.

338. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell–centric classification schema / S. S. Schwartz et al. 2016. *Diabetes Care*. Vol. 39(2). P. 179–186.

339. Tovchiga O. V. Metabolic effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin in dexamethasone-treated rats. *Journal of Diseases and Medicinal Plants*. 2016. Vol. 2, № 6. P. 117–126.

340. Tovchiga O. V. The effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations on glycemia in intact rats and against the background of metformin. *Вісник фармації*. 2017. № 2 (90). С. 54–62.

341. Tovchiga O. V. The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin on the carbohydrate and lipid metabolism in dexamethasone-treated rats. *BMC Complementary & Alternative Medicine*. 2016. Vol. 16. Art. 235. P. 1–11.

342. Tovchiga O. V., Shtrygol' S. Yu. Metabolic effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations in rats treated with a single dose of

ethanol. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2016. Т. 11, № 4. С. 52–59.

343. Treatment with ferulic acid to rats with streptozotocin-induced diabetes: effects on oxidative stress, pro-inflammatory cytokines, and apoptosis in the pancreatic  $\beta$  cell / S. Roy et al. *Endocrine*. 2013. Vol. 44(2). P. 369–379.

344. Trends in prevalence of diabetes and control of risk factors in diabetes among US adults, 1999–2018 / L. Wang et al. *JAMA*. 2021. Vol. 326(8). P. 704–716.

345. Tsubanova N. A., Berdnyk O. H. The antidiabetic activity of the new composition “Thigliben” on the experimental dexamethasone diabetes mellitus model in rats. *Clinical pharmacy*. 2020. Vol. 1 (24). P. 6–13.

346. Tsykalo T. O., Trzhetsynskyi S. D. The study of hypoglycemic and hypolipidemic activity of *Camelina sativa* (L.) Crantz extracts in rats under conditions of high-fructose diet. *Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti*. 2020. Vol. 3 (69). P. 137–142.

347. Type 2 diabetes mellitus: from a metabolic disorder to an inflammatory condition / I. Hameed et al. *World journal of diabetes*. 2015. Vol. 6(4). P. 598–612.

348. Udani J., Tan O., Molina J. Systematic review and meta-analysis of a proprietary alpha-amylase inhibitor from white bean (*Phaseolus vulgaris* L.) on weight and fat loss in humans. *Foods*. 2018. Vol. 7(4). Art. 63. P. 1–10.

349. Use of Chlorogenic Acid against Diabetes Mellitus and Its Complications / Y. Yan et al. *Journal of Immunology Research*. 2020. Art. 9680508. P. 1–6.

350. *Vaccinium myrtillus* extract is effective against *Staphylococcus aureus* and does not interfere on the activity of antimicrobial drugs / G. J. da Costa, R. M. dos Santos, F. J. B. Figueiredo, M. V. Dias-Souza. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences–JAPHAC*. 2017. Vol. 4(1). P. 6–8.

351. *Vaccinium myrtillus* L. extract and its native polyphenol-recombined mixture have anti-proliferative and pro-apoptotic effects on human prostate cancer cell lines / M. Del Bubba et al. *Phytotherapy Research*. 2020. Art. 6879. P. 1–13.

352. *Vaccinium myrtillus* L. fruits as a novel source of phenolic compounds with health benefits and industrial applications-a review / T. C. Pires et al. *Current Pharmaceutical Design*. 2020. Vol. 26(16). P. 1917–1928.

353. *Vaccinium myrtillus* leaves and *Frangula alnus* bark derived extracts as potential antistaphylococcal agents / B. Sadowska, M. Paszkiewicz, A. Podsedek et al. *Acta Biochimica Polonica*. 2014. Vol. 61(1). P. 163–169.

354. Van Greevenbroek M. M., Schalkwijk C. G., Stehouwer C. D. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2013. Vol. 71(4). P. 174–87.

355. Variations in the prevalence of obesity among European countries, and a consideration of possible causes / J. E. Blundell et al. *Obesity facts*. 2017. Vol. 10(1). P. 25–37.

356. Vigliante I., Mannino G., Maffei M. E. OxiCyan®, a phytocomplex of bilberry (*Vaccinium myrtillus*) and spirulina (*Spirulina platensis*), exerts both direct antioxidant activity and modulation of ARE/Nrf2 pathway in HepG2 cells. *Journal of Functional Foods*. 2019. Vol. 61. Art. 103508. P. 1–8.

357. Vinayagam R., Xu B. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review. *Nutrition & metabolism*. 2015. Vol. 12(1). Art. 60. P. 1–20.

358. Volatile glycosides from the leaves of *Morus alba* with a potential contribution to the complex anti-diabetic activity / A. Hunyadi et al. *Natural product communications*. 2014. Vol. 9(2). P. 145–147.

359. Wang N., Zhu F., Chen K. 1-deoxynojirimycin: Sources, extraction, analysis and biological functions. *Natural Product Communications*. 2017. Vol. 12(9). P. 1521–1526.

360. WHO – World Health Organization. URL: <https://www.who.int/>  
(last accessed: 15.12.2019).

361. Wild Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L., Ericaceae) from Montenegro as a Source of Antioxidants for Use in the Production of Nutraceuticals / S. Brasanac-Vukanovic et al. *Molecules*. 2018. Vol. 23(8). Art. 1864. P. 1–20.

362. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of medicine*. 2013. Vol. 7(1). P. 14–24.

363. Yurchenko A., Raksha N., Savchuk O. The influence of kidney beans (*Phaseolus vulgaris*) pods extract on obesity development. *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv-Biology*. 2017. Vol. 72(2). P. 86–88.

364. Zhang S., Cavender G. A., Allen C. J. Max Bloc® Carb Blocker from *Phaseolus Vulgaris* with Ultra-high  $\alpha$ -Amylase Inhibitory Activity for Glycemic Control and Weight Management. *Journal of Nutrition & Food Sciences*. 2020. Vol. 2(1). Art. 11. P. 1–8.

365. Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018. Vol. 14(2). P. 88–98.

366.  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities of myricetin in animal models of diabetes mellitus / S. J. Kang, J. H. Y. Park, H. N. Choi, J. I. Kim. *Food science and biotechnology*. 2015. Vol. 24(5). P. 1897–1900.

**Д О Д А Т К И**

## ДОДАТОК А

**Список публікацій здобувача:****Список публікацій здобувача:**

1. Стечишин І. П., Дуб А. І. Антиоксидантна та гіпоглікемічна активність біофлавоноїдів за цукрового діабету II типу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. №6. С. 15–22 (Особистий внесок – участь у написанні огляду літератури, оформленні статті).

2. Вивчення складу флавоноїдів і гіпоглікемічної дії сухих екстрактів стулок квасолі / Л.В. Вронська, А.І. Дуб, І.М. Кліщ, А.Є. Демид. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. №2. С. 62–69 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

3. Вплив нової фітокомпозиції на спектр ліпідів крові на моделі гіперліпідемії в щурів / А.І. Дуб, І.М. Кліщ, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин. *Фармакологія і лікарська токсикологія*. 2018. № 4-5. С. 32-37 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

4. Вивчення гіпоглікемічної дії фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці / А.І. Дуб, І.М. Кліщ, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин. *Медична і клінічна хімія*. 2018. № 3. С. 43-49 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

5. Дуб А.І., Кліщ І.М. Вплив нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці, на ліпідний спектр крові при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №2 (59). С. 38–43 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

6. Вплив концентрації етанолу в екстрагенті на флавоноїдний профіль

витягу із листя шовковиці білої і його цукрознижувальну дію / Л.В. Вронська, А.І. Дуб, А.Є. Демид, Т.А. Грошовий, І.М. Кліщ. *Фармацевтичний часопис*. 2020. №1. С. 5–13 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

7. Dub, A. I., Klishch, I. M., Vronska, L. V., & Stechyshyn, I. P. Study of the specific activity of the phytocomposition on the dexamethasone-induced insulin resistance. *Medical and Clinical Chemistry*. 2021. Vol. 2. P. 5-14 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

8. Hypolipidemic activity of the new phytocomposition under experimental metabolic syndrome / A. Dub, I. Klishch, L. Vronska, I. Stechyshyn, N. Hetsko. *Czasopismo aptekarskie*. 2021. Vol. 8-9. P. 52-58 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

9. Вронська Л.В., Дуб А.І., Грошовий Т.А., Кліщ І.М., Демид А.Є. Спосіб одержання сухого екстракту стулок квасолі звичайної з гіпоглікемічною дією: пат. 130960 Україна, МПК А61К 36/48 (2006.01), А61К 9/14 (2006.01), А61Р 3/10 (2006.01). № а 2018 06542; заявл. 11.06.2018; опубл. 10.01.2019, Бюл. № 1 (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведені досліджень та оформленні патенту).

10. Дуб А. І., Вронська Л. В., Кліщ І. М. Дослідження впливу екстрагенту на гіпоглікемічну дію екстракту листя шовковиці білої. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 року. Тернопіль, 2016. С. 330–331.

11. Dub A., Vronska L., Klishch I. Comparative study of hypoglycemic activity of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) shells dry extracts. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 5-th International conference and workshop, Lublin, 21-24 June 2017. Lublin, 2017. P. 68.



12. Study of biologically active substances of white mulberry leaves and their extracts / L. Vronska, A. Demyd, A. Dub, T. Hroshovyi, I. Klishch. *Plant – the source of research material* : abstracts book of 5-th International conference and workshop, Lublin, 21-24 June 2017. Lublin, 2017. P. 167.

13. Дуб А.І., Стечишин І.П. Дослідження гострої токсичності сухого екстракту листя шовковиці білої (*Morus alba* L.). *Bukovinian International Medical Congress «BIMCO 2018»*: збірник матеріалів міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, м. Чернівці, 4-6 квітня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 409.

14. Дуб А.І., Стечишин І.П. Вивчення гіполіпідемічної активності сухого екстракту шовковиці білої. *XXII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*: збірник матеріалів доповідей, м. Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 185-186.

15. Дуб А.И. Изучение активности сухого экстракта побегов черники обыкновенной на модели твиновой гиперлипидемии. *Актуальные проблемы современной медицины*: матер. 72-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием, Самарканд, 11-12 мая 2018 г. Самарканд, 2018. С. 313.

16. Дуб А.І., Стечишин І.П. Вивчення дозозалежності сухого екстракту листя шовковиці білої. *XVII Конгрес світової федерації українських лікарських товариств*: матер. міжнар. наук. Конгресу, м. Тернопіль, 20-22 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 235.

17. Дуб А.І. Особливості гіпоглікемічної дії фітозасобу на основі сухого екстракту листя шовковиці білої залежно від дози. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 265-266.

18. Dub A. Investigation the effect of the hypoglycemic herbal remedy, that contains extracts of the white mulberry, common bean and blueberry on the experimental model of insulin resistance. *Annual young medical scientists*

*conference 2018: abstracts book of IV International conference of students and young scientists, Kyiv, 23-25 November 2018. Kyiv, 2018. P. 129–130.*

19. Дуб А.І. Зміни вуглеводного обміну після корекції новою фітокомпозицією при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: збірник матеріалів доповідей, м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 219.*

20. Дуб А.І. Дослідження гіполіпідемічної активності нової фітокомпозиції на основі шовковиці білої при цукровому діабеті 2 типу. *Перший крок в науку – 2019: матер. XVI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Вінниця, 18-19 квітня 2019 р. Вінниця, 2019. С. 435.*

21. Дуб А.І., Стечишин І.П. Дослідження чутливості до інсуліну при експериментальному цукровому діабеті 2 типу та його корекції новою фітокомпозицією. *Хімія природних сполук: матеріали V всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 81-82.*

22. Dub A., Vronska L., Klishch I. Application the phytochemical composition of dry extracts for correction the lipid metabolism changes in experimental metabolic syndrome. *Plant – the source of research material: abstracts book of 6-th International conference and workshop, Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019. Lublin-Naleczow, 2019. P. 122-123.*

23. Development of analysis methods of the bilberry shoots dry extract and researching of its hypoglycemic activity / L. Vronska, A. Dub, A. Demyd, T. Hroshovyi, I. Kernychna. *Plant – the source of research material: abstracts book of 6-th International conference and workshop, Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019. Lublin-Naleczow, 2019. P. 120-121.*

24. Дослідження специфічної активності нової фітокомпозиції на перебіг експериментального метаболічного синдрому / А.І. Дуб, І.М. Кліщ, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин. *Актуальні питання фармакології та*

*фармакотерапії* : мат. всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 21-22.

25. Гіпоглікемічна активність нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти шовковиці білої, квасолі звичайної та чорниці звичайної при експериментальному метаболічному синдромі / А.І. Дуб, Л.В. Вронська, І.П. Стечишин, Н.В. Гецько, І.М. Кліщ. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 279-281.

26. Дуб А.І. Вплив фітокомпозиції на показники цитолізу та холестазу за умов експериментального цукрового діабету 2 типу. «*YOUNG SCIENCE 2.0*»: мат. всеукр. наук.-практ. інтернет-конф., Київ, 20 листопада 2020 р. Київ, 2020. С. 34-35.

27. Дуб А. І. Дослідження антиоксидантної активності фітокомпозиції при експериментальному метаболічному синдромі. «*YOUNG SCIENCE 3.0*»: мат. всеукр. наук.-практ. інтернет-конф., Київ, 26 березня 2021 р. Київ, 2021. С. 29-31.

28. Дуб А., Пилипишин М. Визначення впливу фітокомпозиції на стан перекисного окиснення ліпідів при експериментальному метаболічному синдромі. Матер. XXV Міжнар. медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2021. С. 193-194.

### Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 р.; форма участі – публікація тез).

2. 5th International Conference and Workshop «Plant – the source of research material» (Lublin, Poland, 21-24 June 2017; форма участі – постерна доповідь, публікація тез).

3. Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «ВІМСО 2018» (м. Чернівці, 4-6 квітня 2018 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

4. XXII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.; форма участі – публікація тез).

5. 72-й научно-практической конференції студентів-медиків и молодих учених с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» (г. Самарканд, Узбекистан, 11-12 мая 2018 г.; форма участі – публікація тез).

6. XVII Міжнародному науковому конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (м. Тернопіль, 20-22 вересня 2018 р.; форма участі – постерна доповідь, публікація тез).

7. VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 27–28 вересня 2018 р.; форма участі – публікація тез).

8. Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих

науковців «Annual Young Medical Scientists' Conference 2018» (м. Київ, 23 - 25 листопада 2018 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

9. XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль 15-17 квітня 2019 р.; форма участі – публікація тез).

10. XVI Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2019» (м. Вінниця, 18 - 19 квітня 2019 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

11. V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 30-31 травня 2019 р.; форма участі – публікація тез).

12. 6th International Conference and Workshop «Plant – the source of research material» (Lublin-Naleczow, Poland, 10-12 September 2019; форма участі – постерна доповідь, публікація тез).

13. Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

14. VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р.; форма участі – публікація тез).

15. Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. «YOUNG SCIENCE 2.0» (м. Київ, 20 листопада 2020 р.; (форма участі – усна доповідь, публікація тез).

16. Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. «YOUNG SCIENCE 3.0» (м. Київ, 26 березня 2021 р.; (форма участі – усна доповідь, публікація тез).

17. XXV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль 12-14 квітня 2021 р.; форма участі – усна доповідь, публікація тез).

## ДОДАТОК Б

**Патенти, інформаційні листи та акти впровадження за темою  
дисертації**



## ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Національного фармацевтичного університету

«25» \_\_\_\_\_ листопада 2019 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати експериментального вивчення фармакологічної активності нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 36; здобувач Дуб Анастасія Ігорівна.
3. **Джерело інформації.** 1. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення гіпоглікемічної дії фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці. *Медична і клінічна хімія*. 2018. № 3. С. 43-49. 2. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення специфічної активності фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці на експериментальній моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном. *Colloquium - journal*. 2018. №11. С. 32-41. 3. Дуб А.І., Кліщ І.М. Вплив нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці, на ліпідний спектр крові при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №2 (59). С. 38-43. 4. Dub A., Vronska L., Klishch I. Application the phytocomposition of dry extracts for correction the lipid metabolism changes in experimental metabolic syndrome. *Plant – the source of research material: mat. of 6-th International conference and workshop (Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019)*. Lublin-Naleczow, 2019. P. 122-123. 5. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Дослідження специфічної активності нової фітокомпозиції на перебіг експериментального метаболічного синдрому. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії: мат. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.)*. Тернопіль, 2019. С. 21-22. Вивчено антидіабетичну активність нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної за умов експериментальної інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу.
4. **Де впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету.
5. **Результат впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічної дії лікарських рослин. Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі також дозволить розширити знання студентів про нові розробки засобів рослинного походження.
6. **Термін впровадження:** 2018-2019 рік.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, протокол № 10 від «25» листопада 2019 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри фармакології,  
д. мед. н., професор

С. Ю. Штриголь





ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Вінницького національного  
медичного університету

ім. М. І. Пирогова

закад. НАМНУ, професор

В. М. Мороз

« 3 » грудня 2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати експериментального вивчення фармакологічної активності нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 36; здобувач Дуб Анастасія Ігорівна.
3. **Джерело інформації.** 1. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення гіпоглікемічної дії фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці. *Медична і клінічна хімія*. 2018. № 3. С. 43-49. 2. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення специфічної активності фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці на експериментальній моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном. *Colloquium - journal*. 2018. №11. С. 32-41. 3. Дуб А.І., Кліщ І.М. Вплив нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці, на ліпідний спектр крові при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №2 (59). С. 38-43. 4. Dub A., Vronska L., Klishch I. Application the phytocomposition of dry extracts for correction the lipid metabolism changes in experimental metabolic syndrome. *Plant – the source of research material : mat. of 6-th International conference and workshop (Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019)*. Lublin-Naleczow, 2019. P. 122-123. 5. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Дослідження специфічної активності нової фітокомпозиції на перебіг експериментального метаболічного синдрому. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії*: мат. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.). Тернопіль, 2019. С. 21-22.  
Вивчено антидіабетичну активність нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної за умов експериментальної інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу.
4. **Де впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
5. **Результат впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічної дії лікарських рослин. Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі також дозволить розширити знання студентів про нові розробки засобів рослинного походження.
6. **Термін впровадження:** 2019-2020 рік.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.  
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, протокол № 6 від « 3 » 12 2019 р.

**Відповідальний за впровадження:**Завідувач кафедри фармакології,  
д. мед. н., професор

Н. І. Волощук





**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Проректор з наукової роботи та інновацій  
 Національного медичного університету  
 імені О. О. Богомольця  
 проф. Замесков С. В.  
 20 20 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** результати експериментального вивчення фармакологічної активності нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної.
- Установа, її адреса, виконавці:** кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 36; здобувач Дуб Анастасія Ігорівна.
- Джерело інформації.** 1. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення гіпоглікемічної дії фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці. *Медична і клінічна хімія*. 2018. № 3. С. 43-49. 2. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення специфічної активності фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці на експериментальній моделі інсулінорезистентності, викликаной дексаметазоном. *Colloquium - journal*. 2018. №11. С. 32-41. 3. Дуб А.І., Кліщ І.М. Вплив нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці, на ліпідний спектр крові при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №2 (59). С. 38-43. 4. Dub A., Vronska L., Klishch I. Application the phytocomposition of dry extracts for correction the lipid metabolism changes in experimental metabolic syndrome. *Plant – the source of research material : mat. of 6-th International conference and workshop (Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019)*. Lublin-Naleczow, 2019. P. 122-123. 5. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Дослідження специфічної активності нової фітокомпозиції на перебіг експериментального метаболічного синдрому. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії*: мат. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.). Тернопіль, 2019. С. 21-22.  
 Вивчено антидіабетичну активність нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної за умов експериментальної інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу.
- Де впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
- Результат впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічної дії лікарських рослин. Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі також дозволить розширити знання студентів про нові розробки засобів рослинного походження.
- Термін впровадження:** 2018-2019 рік.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.  
 Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 12 від «10» лютого 2020 р.

#### Відповідальний за впровадження:

асистент кафедри фармакології  
 Національного медичного університету  
 імені О. О. Богомольця

Завідувач кафедри фармакології,  
 д. мед. н., професор


О. А. Сімонова

Г. В. Зайченко



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної діяльності  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я.Горбачевського  
МОЗ України

«13»

проф. М. Лісничук

2019

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати експериментального вивчення фармакологічної активності нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 36; здобувач Дуб Анастасія Ігорівна.
3. **Джерело інформації.** 1. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення гіпоглікемічної дії фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці. *Медична і клінічна хімія*. 2018. № 3. С. 43-49. 2. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення специфічної активності фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці на експериментальній моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном. *Colloquium - journal*. 2018. №11. С. 32-41. 3. Дуб А.І., Кліщ І.М. Вплив нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці, на ліпідний спектр крові при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №2 (59). С. 38-43. 4. Dub A., Vronska L., Klishch I. Application the phytocomposition of dry extracts for correction the lipid metabolism changes in experimental metabolic syndrome. *Plant – the source of research material : mat. of 6-th International conference and workshop (Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019)*. Lublin-Naleczow, 2019. P. 122-123. 5. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Дослідження специфічної активності нової фітокомпозиції на перебіг експериментального метаболічного синдрому. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії*: мат. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.). Тернопіль, 2019. С. 21-22.  
Вивчено антидіабетичну активність нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної за умов експериментальної інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу.
4. **Де впроваджено:** Центральна науково-дослідна лабораторія Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Результат впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічної дії лікарських рослин. Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі також дозволить розширити знання студентів про нові розробки засобів рослинного походження.
6. **Термін впровадження:** 2018-2019 рік.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.  
Обговорено та затверджено на засіданні центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, протокол № 12 від «13» 12 2019р.

#### Відповідальний за впровадження:

Керівник Центральної науково-дослідної лабораторії  
старший науковий співробітник, доцент



Н. Є. Лісничук



ЗАТВЕРДЖЕНО

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського  
МОЗ України

Г. Шульгай

« 23 » \_\_\_\_\_ 2019 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати експериментального вивчення фармакологічної активності нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 36; здобувач Дуб Анастасія Ігорівна.
3. **Джерело інформації.** 1. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення гіпоглікемічної дії фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці. *Медицина і клінічна хімія*. 2018. № 3. С. 43-49. 2. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення специфічної активності фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці на експериментальній моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном. *Colloquium - journal*. 2018. №11. С. 32-41. 3. Дуб А.І., Кліщ І.М. Вплив нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці, на ліпідний спектр крові при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №2 (59). С. 38-43. 4. Dub A., Vronska L., Klishch I. Application the phytocomposition of dry extracts for correction the lipid metabolism changes in experimental metabolic syndrome. *Plant – the source of research material: mat. of 6-th International conference and workshop (Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019)*. Lublin-Naleczow, 2019. P. 122-123. 5. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Дослідження специфічної активності нової фітокомпозиції на перебіг експериментального метаболічного синдрому. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії: мат. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.)*. Тернопіль, 2019. С. 21-22.  
Вивчено антидіабетичну активність нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної за умов експериментальної інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу.
4. **Де впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Результат впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічної дії лікарських рослин. Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі також дозволить розширити знання студентів про нові розробки засобів рослинного походження.
6. **Термін впровадження:** 2018-2019 рік.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.  
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, протокол № 4 від «19» грудня 2019 р.

**Відповідальний за впровадження:**  
Зав. кафедри фармакології з клінічною  
фармакологією, д. мед. н., професор

O. O / u

О. М. Олещук





### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати експериментального вивчення фармакологічної активності нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 36; здобувач Дуб Анастасія Ігорівна.
3. **Джерело інформації.** 1. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення гіпоглікемічної дії фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці. *Медична і клінічна хімія*. 2018. № 3. С. 43-49. 2. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення специфічної активності фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці на експериментальній моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном. *Colloquium - journal*. 2018. №11. С. 32-41. 3. Дуб А.І., Кліщ І.М. Вплив нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці, на ліпідний спектр крові при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №2 (59). С. 38-43. 4. Dub A., Vronska L., Klishch I. Application the phytocomposition of dry extracts for correction the lipid metabolism changes in experimental metabolic syndrome. *Plant – the source of research material: mat. of 6-th International conference and workshop (Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019)*. Lublin-Naleczow, 2019. P. 122-123. 5. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Дослідження специфічної активності нової фітокомпозиції на перебіг експериментального метаболічного синдрому. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії: мат. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.)*. Тернопіль, 2019. С. 21-22.  
Вивчено антидіабетичну активність нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної за умов експериментальної інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу.
4. **Де впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Результат впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічної дії лікарських рослин. Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі також дозволить розширити знання студентів про нові розробки засобів рослинного походження.
6. **Термін впровадження:** 2018-2019 рік.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.  
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, протокол № 12 від «18» листопада 2019р.

**Відповідальний за впровадження:**

Зав. кафедри клінічної фармації,

д. мед. н., професор

О. С. Самогальська



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
проф. Шульгай

«23» \_\_\_\_\_ 2019 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати експериментального вивчення фармакологічної активності нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 36; здобувач Дуб Анастасія Ігорівна.
3. **Джерело інформації.** 1. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення гіпоглікемічної дії фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці. *Медицина і клінічна хімія*. 2018. № 3. С. 43-49. 2. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Вивчення специфічної активності фітозасобу, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці на експериментальній моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном. *Colloquium - journal*. 2018. №11. С. 32-41. 3. Дуб А.І., Кліщ І.М. Вплив нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної і пагонів чорниці, на ліпідний спектр крові при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №2 (59). С. 38-43. 4. Dub A., Vronska L., Klishch I. Application the phytocomposition of dry extracts for correction the lipid metabolism changes in experimental metabolic syndrome. *Plant – the source of research material: mat. of 6-th International conference and workshop (Lublin-Naleczow, 10-12 September 2019)*. Lublin-Naleczow, 2019. P. 122-123. 5. Дуб А.І., Кліщ І.М., Вронська Л.В., Стечишин І.П. Дослідження специфічної активності нової фітокомпозиції на перебіг експериментального метаболічного синдрому. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії: мат. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.)*. Тернопіль, 2019. С. 21-22.  
Вивчено антидіабетичну активність нової фітокомпозиції, що містить сухі екстракти листя шовковиці білої, стулок квасолі звичайної та пагонів чорниці звичайної за умов експериментальної інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу.
4. **Де впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Результат впровадження:** поглиблення знань студентів з питань фармакологічної дії лікарських рослин. Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі також дозволить розширити знання студентів про нові розробки засобів рослинного походження.
6. **Термін впровадження:** 2018-2019 рік.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.  
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, протокол № 13 від «20» \_\_\_\_\_ 2019 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Зав. кафедри медичної біохімії,  
д. мед. н., доцент



С. Р. Підручна