

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1-2

ПОДІЇ, ФАКТИ

3 нагоди ювілею доктора фармацевтичних наук, професора Кабачної Алли Василівни..... 3

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Яковлева Л. В., Матяшова Н. О., Стальна О. В. Аналіз асортименту та економічної доступності засобів, що впливають на структуру і мінералізацію кісток, представлених на фармацевтичному ринку України..... 5

Яковлева Л. В., Бердник О. Г., Гуртякова А. О. Аналіз асортименту, доступності й обсягів споживання антигістамінних лікарських засобів в Україні..... 12

Максимович Н. М., Мудрак І. Г., Заліська О. М. Дослідження системи інформаційного забезпечення безпечної фармакотерапії при вагітності у світі..... 22

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Аналіз витрат та результатів допоміжних репродуктивних технологій у світі та Україні..... 32

ОСВІТА

Котвицька А. А., Живора Н. В., Овакімян О. С. Мотивація отримання вищої фармацевтичної освіти студентів Національного фармацевтичного університету..... 41

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Демченко С. А., Дудник А. Є., Бухтіарова Т. А., Бобкова Л. С., Демченко А. М. Синтез та протипухлинні властивості похідних 1-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-3R-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазадициклопента[cd]азулену..... 51

ФАРМАКОЛОГІЯ

Кава Т. В., Ядловський О. Є. Особливості застосування методу Tail-flick у фармакологічних дослідженнях..... 61

Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В., Сорокіна М. В., Алхалаф М. В. Експериментальне обґрунтування вибору гіпоглікемічної дози сухого екстракту імбиру на нормоглікемічних щурах..... 68

РЕЦЕНЗІЇ, КНИГИ

Концептуальні основи та принципи управління якістю лікарських засобів:
забезпечення якості препаратів..... 78

УТОЧНЕННЯ..... 80

До відома авторів! Адреса редакції:

**03057, м. Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.
Тел./факс (+38044) 536-13-37. E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua**

Засновники журналу: Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Журнал зареєстровано 12 червня 2015 року, свідоцтво: КВ 21402-11202ПР.

Мова видання: українська.

Електронну версію журналу наведено на сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання індексується Google Scholar. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 15. 03. 2018 р., протокол № 05; також Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті від 28. 02. 2018 р., протокол № 6.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 1-2, січень-квітень, 2018. Науково-практичний рецензований журнал.

Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець

ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03040, м. Київ, вул. Васильківська, 14.

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 02. 04. 2018 р. Підписано до друку 12. 03. 2018 р. Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 16019

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. (044) 536-13-37.

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» <http://www.pharmjournal.info>

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ
ДОЗИ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ НА НОРМОГЛІКЕМІЧНИХ ЩУРАХ**

Ключові слова: екстракт імбиру, скринінг, гіпоглікемічна та антигіперглікемічна дія

N. M. KONONENKO, V. V. CHIKITKINA, M. V. SOROKINA, M. W. ALKHALAF

National University of Pharmacy, Kharkiv

**EXPERIMENTAL RATIONALE OF SELECTION OF THE HYPOGLICEMIC DOSE OF
GINGER DRY EXTRACT ON NORMOGLYCEMIC RATS**

Key words: ginger extract, screening, hypoglycemic and antihyperglycemic action

Цукровий діабет (ЦД) на сьогодні залишається єдиним неінфекційним захворюванням, поширеність якого, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер епідемії. Так, якщо у 2000 р. кількість хворих на ЦД у світі становила 151 млн., то у 2035 р. очікується збільшення цього показника до 592 млн. [1]. В Україні кількість зареєстрованих хворих на діабет перевищує 1,8 млн. осіб, серед яких переважає ЦД 2 типу (90–95%) [2].

Головною причиною непрацездатності та смертності хворих на ЦД 2 типу залишаються діабетичні мікро- й макроангіопатії: нефропатія, ретинопатія, гангрена, інфаркт міокарда, інсульт [3, 4].

Основним патогенетичним чинником виникнення діабетичних ускладнень є гіперглікемія, що потребує комплексної ефективної корекції із застосуванням гіпоглікемічних та профілактичних засобів щодо зазначених ускладнень.

Універсальним механізмом, що лежить в основі біохімічних порушень, індукованих гіперглікемією, є оксидативний стрес, який поєднує інсулінорезистентність (ключову ланку патогенезу ЦД 2 типу та складову метаболічного синдрому) із дисфункцією панкреатичних β -клітин та ендотелію, що створює передумови для застосування антиоксидантів із метою профілактики та лікування діабету і його судинних ускладнень [5].

Сучасні схеми лікування ЦД 2 типу включають різні групи пероральних цукрознижувальних лікарських засобів, більшість з яких мають синтетичне походження, здатні спричинювати побічні реакції, за тривалого використання їхня фармакологічна активність часто знижується, й до того ж, їхня ефективність щодо зменшення ризику діабетичних ускладнень повністю не доведена, що свідчить про необхідність розширення номенклатури нових антидіабетичних засобів [6, 7].

Перспективними антидіабетичними засобами є субстанції рослинного походження, які, поряд із гіпоглікемічними властивостями, виявляють широкий спектр фармакологічної дії (антиоксидантну дію, покращують мікроциркуляцію тканин, чинять гепато-, кардіо-, нефропротекторну дію), мінімальні побічні реакції та можуть бути ефективним профілактичним та лікувальним доповненням фармакотерапії ЦД 2 типу [8].

В Україні перелік офіційальних антидіабетичних препаратів рослинного походження обмежений однокомпонентними засобами – пагонами чорниці звичайної і стулками плодів квасолі звичайної – та багатокомпонентними зборами «Арфазетин» і «Садифіт», які належать до додаткових антидіабетичних засобів у терапії ЦД 2 типу легкої і середньої тяжкості та, незважаючи на комплексну дію, мають не досить зручну лікарську форму (хворий має приготувати відвар, настій або чай). Все це свідчить про актуальність пошуку та розроблення нових фітопрепаратів та їх лікарських форм для лікування ЦД 2 типу.

Серед лікарських рослин із гіпоглікемічною дією певний інтерес представляє імбир лікарський (*Zingiber officinale*), який завдяки високому вмісту біологічно активних речовин та широкому спектру фармакологічної дії є перспективним для розроблення нового антидіабетичного засобу [9, 10].

Метою цієї роботи було скринінгове дослідження гіпоглікемічної дії екстракту імбиру, розробленого на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження здійснено на білих безпородних щурах масою 160–180 г, яких утримували в розпліднику віварію Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ згідно з санітарно-гігієнічними нормами. Усі досліді виконували з дотриманням загальних етичних принципів щодо проведення експериментів на тваринах.

Об'єктом дослідження був сухий екстракт імбиру лікарського (ІМБ) («Медагропром», м. Дніпро), отриманий із кореневищ імбиру шляхом екстрагування 50%-м спиртом та висушування розпилювальним способом. Субстанція ІМБ являє собою тонкодисперсний порошок світло-коричневого кольору зі специфічним запахом і гострим смаком, сухий залишок становить не менше 95%, вміст гінгеролів – 5%.

Скринінгове визначення ефективної дози ІМБ за гіпоглікемічною дією виконували на інтактних нормоглікемічних щурах. За даними літератури, фармакологічні ефекти імбиру у вигляді екстрактів розвиваються у досить широкому діапазоні доз – від 30 до 800 мг/кг, тому для вивчення було обрано такі дози ІМБ: 10, 20, 30, 50, 80, 100, 130, 150 мг/кг.

Дослідження робили порівняно з аналогом за фармакологічною дією – вітчизняним лікарським збором «Арфазетин» (ПрАТ «Ліктрави») та антидіабетичним засобом з групи бігуанідів – таблетками метформіну САНДОЗ® (Лек С. А., Польща). Арфазетин застосовували у вигляді настою дозою 16 мл/кг маси. Доза метформіну розрахована за методом Риболовлева [11] виходячи з добі дозу для людини (1 000 мг/день) і становила для щурів 60 мг/кг.

На першому етапі необхідно було визначити можливу гіпоглікемічну дію ІМБ за умови його одноразового введення. Гіпоглікемічний ефект оцінювали за здатністю ІМБ знижувати концентрацію глюкози у крові через 60 та 120 хв після його внутрішньошлункового введення натще у вказаних дозах.

Рівень глюкози у крові тварин визначали глюкозооксидазним методом із використанням наборів хімічних реактивів «Д-глюкоза» («Філісіт-Діагностика», Україна).

На другому етапі досліджували гіпоглікемічну дію ІМБ за умови тривалого введення за допомогою навантажувальних тестів толерантності до глюкози [12]. Досліджуваний ІМБ у вигляді водної суспензії вводили щодня одноразово протягом 20-ти днів, останнє введення здійснювали за одну годину до вуглеводного навантаження. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість питної води.

Внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози (ВОТТГ) здійснювали таким чином: після нічного голодування (16–18 год) щурам вранці внутрішньоочеревинно вводили розчин глюкози у дозі 2 г/кг. Концентрацію глюкози у крові, яку отримували з хвостової вени тварин, визначали до введення глюкози та через 15, 45 та 60 хв після вуглеводного навантаження. Гіпоглікемічну дію ІМБ оцінювали за здатністю знижувати гіперглікемію, спричинену навантаженням глюкозою, порівняно з референтними засобами на 15-й хв ВОТТГ (у час максимального підйому рівня глюкози у крові тварин у відповідь на внутрішньоочеревинне вуглеводне навантаження).

З метою розширення уяви про гіпоглікемічні властивості ІМБ робили вивчення його впливу на розвиток аліментарної гіперглікемії у щурів із нормальним глюкозним гомеостазом за допомогою орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ).

Оральний тест толерантності до глюкози виконували таким чином. Щурам після нічного голодування (16–18 год) вводили перорально розчин глюкози з розрахунку 3 г/кг. Проби крові для визначення рівня глюкози відбирали з хвостової вени до та через 30, 60, 120 хв після навантаження глюкозою [12]. Про гіпоглікемічну активність свідчила здатність ІМБ знижувати рівень глікемії на 30-й хв ОТТГ (у час максимального підйому рівня глюкози у крові експериментальних щурів у відповідь на пероральне вуглеводне навантаження).

Додатково за результатами ВОТТГ та ОТТГ розраховували величину інтегрального показника площини під глікемічними кривими (glycemic area under curve, AUC_{glu} , ммоль/л·хв) з використанням пакета статистичних програм «MedCalk, v. 9.3.7.0».

Одержані експериментальні дані обробляли за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica 6,0», відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

На першому етапі дослідження встановлено, що одноразове введення ІМБ в діапазоні доз 10–80 мг/кг не впливало на рівень глюкози у крові, відсоток зниження глікемії в обидва терміни спостереження майже не відрізнявся від показників контрольної групи, а його максимальне значення дорівнювало 2,6% у разі застосування ІМБ у дозах 30 та 50 мг/кг на 60-й хв спостереження (табл. 1).

Підвищення дози ІМБ до 100–150 мг/кг у другій серії цього експерименту також не показало гіпоглікемічного ефекту, достовірних відмінностей між рівнями глюкози в крові дослідних щурів усіх груп порівняно з показниками контрольних тварин як на 60-й, так і на 120-й хв експерименту не виявлено. Максимальне зниження глікемії становило лише 2,9% на 120-й хв у групі щурів, яким вводили ІМБ дозою 100 мг/кг (табл. 1).

Одноразове введення препарату порівняння збору «Арфазетин» також суттєво не впливало на концентрацію глюкози у крові тварин порівняно з контролем (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Результати вивчення гіпоглікемічної дії ІМБ у разі одноразового введення нормоглікемічним щурам, ($M \pm m$), $n = 6$

Групи тварин	Рівень глікемії (ммоль/л)				
	вихідні дані	60 хв	% зниження	120 хв	% зниження
1 серія					
Контроль	4,54 ± 0,30	4,47 ± 0,24	1,5	4,42 ± 0,43	2,6
ІМБ, 10 мг/кг	4,39 ± 0,21	4,31 ± 0,27	1,8	4,36 ± 0,54	0,7
ІМБ, 20 мг/кг	3,58 ± 0,18	3,52 ± 0,23	1,7	3,50 ± 0,47	2,2
ІМБ, 30 мг/кг	3,44 ± 0,40	3,35 ± 0,14	2,6	3,37 ± 0,23	2,0
ІМБ, 50 мг/кг	4,18 ± 0,12	4,07 ± 0,26	2,6	4,15 ± 0,10	0,7
ІМБ, 80 мг/кг	4,35 ± 0,20	4,28 ± 0,19	1,6	4,31 ± 0,24	0,9
«Арфазетин», 16 мл/кг	3,89 ± 0,18	3,77 ± 0,16	3,1	3,80 ± 0,22	1,6
2 серія					
Контроль	3,24 ± 0,22	3,17 ± 0,42	2,2	3,15 ± 0,29	2,7
ІМБ, 100 мг/кг	4,54 ± 0,14	4,49 ± 0,21	1,1	4,41 ± 0,27	2,9
ІМБ, 130 мг/кг	4,37 ± 0,18	4,29 ± 0,22	1,8	4,29 ± 0,13	1,8
ІМБ, 150 мг/кг	3,85 ± 0,21	3,78 ± 0,15	1,8	3,75 ± 0,20	2,6
«Арфазетин», 16 мл/кг	4,64 ± 0,10	4,57 ± 0,36	1,5	4,51 ± 0,35	2,8

Згідно з вимогами до первинного фармакологічного скринінгу мінімальний гіпоглікемічний ефект потенційних засобів має бути не нижчим, ніж 10% порівняно з вихідним рівнем та контрольною групою [12], тому на підставі одержаних даних можна зробити висновок про відсутність гіпоглікемічної дії натще за одноразового введення досліджуваного ІМБ у дозах 10–150 мг/кг та припустити, що досліджуваний рослинний засіб, ймовірно, знижує рівень глюкози в крові тільки після прийому їжі.

Враховуючи одержані результати, завданням наступного етапу роботи було виявлення антигіперглікемічної активності ІМБ та встановлення дозозалежного ефекту у разі його багаторазового введення.

Результати проведеного ВОТТГ на тлі 20-денного введення ІМБ та препаратів порівняння наведено в табл. 2.

У відповідь на внутрішньоочеревинне введення розчину глюкози у тварин позитивного контролю (ПК) рівень глюкози у крові достовірно підвищувався на 15-й хв тесту (під гіперглікемії), перевищуючи вихідні значення у 2,0 рази в обох серіях експерименту, на 45-й хв тестування нормалізувався до вихідних показників і зберігався до кінця експерименту (60-та хв) на рівні фізіологічних значень (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Антигіперглікемічна дія ІМБ у разі тривалого введення нормоглікемічним щурам за умови ВОТТГ, ($M \pm m$), $n = 6$

Групи тварин	Рівень глікемії (ммоль/л)				
	вихідні дані	15 хв	45 хв	60 хв	AUC _{glu} [*] , ммоль/л·хв
1 серія					
Позитивний контроль (глюкоза, 2 г/кг)	4,39 ± 0,20	8,60 ± 0,41*	5,13 ± 0,11	4,77 ± 0,40	371,36 ± 23,14
ІМБ, 10 мг/кг + глюкоза	4,21 ± 0,22	8,22 ± 0,26*	5,15 ± 0,20	4,04 ± 0,17	363,19 ± 27,03
ІМБ, 20 мг/кг + глюкоза	4,48 ± 0,12	8,40 ± 0,38*	5,00 ± 0,44	4,34 ± 0,19	380,41 ± 28,44
ІМБ, 30 мг/кг + глюкоза	4,30 ± 0,18	8,11 ± 0,34*	5,48 ± 0,43	4,65 ± 0,27	362,96 ± 19,53
ІМБ, 50 мг/кг + глюкоза	4,23 ± 0,13	7,62 ± 0,36*/ <i>p</i> <0,1	5,19 ± 0,20	4,01 ± 0,26	337,21 ± 24,69
«Арфазетин», 16 мл/кг + глюкоза	4,36 ± 0,18	6,93 ± 0,38*/**	5,06 ± 0,44	4,23 ± 0,23	326,53 ± 20,39
Метформін, 60 мг/кг + глюкоза	4,41 ± 0,12	6,65 ± 0,44*/**	5,28 ± 0,43	4,45 ± 0,27	318,47 ± 26,34
2 серія					
Позитивний контроль (глюкоза, 2 г/кг)	3,96 ± 0,35	8,76 ± 0,55*	4,81 ± 0,41	3,82 ± 0,31	394,52 ± 20,44
ІМБ, 80 мг/кг + глюкоза	4,15 ± 0,20	5,20 ± 0,60*/**	4,52 ± 0,40	3,42 ± 0,21	319,26 ± 18,38**
ІМБ, 100 мг/кг + глюкоза	4,04 ± 0,23	5,45 ± 0,31*/**	4,72 ± 0,49	3,54 ± 0,25	322,06 ± 19,27**
ІМБ, 130 мг/кг + глюкоза	3,84 ± 0,30	5,24 ± 0,51*/**	4,63 ± 0,45	3,67 ± 0,19	324,34 ± 21,18**
ІМБ, 150 мг/кг + глюкоза	4,65 ± 0,31	5,21 ± 0,45*/**	4,58 ± 0,43	3,70 ± 0,34	320,15 ± 17,98**
«Арфазетин», 16 мл/кг + глюкоза	4,40 ± 0,28	5,42 ± 0,50*/**	4,75 ± 0,56	3,63 ± 0,28	321,58 ± 20,29**
Метформін, 60 мг/кг + глюкоза	4,37 ± 0,25	5,07 ± 0,68*/**	4,53 ± 0,38	3,49 ± 0,31	318,08 ± 22,53**

П р и м і т к и: 1. * – відмінності достовірні відносно вихідних даних, $p < 0,05$;

2. ** – відмінності достовірні відносно значень позитивного контролю, $p < 0,05$.

Проведений скринінг показав відсутність антигіперглікемічної дії у ІМБ у разі введення у дозах 10, 20 та 30 мг/кг – рівень гіперглікемії на 15-й хв не відрізнявся від показника ПК (табл. 2).

Тривале застосування ІМБ дозою 50 мг/кг виявило позитивну тенденцію до зниження рівня глюкози в крові на 11% ($p < 0,1$) порівняно з показником групи ПК, а подальше підвищення дози досліджуваного екстракту в другій серії цього експерименту дало змогу виявити виражений антигіперглікемічний ефект (табл. 2). Встановлено, що ІМБ в дозах 80, 100, 130 та 150 мг/кг в однаковій мірі достовірно запобігав розвитку гіперглікемії, спричиненої введенням глюкози на 40, 38, 40 та 41%. У наступні часові проміжки тестування показники глікемії нормалізувалися до рівня ПК, що відповідає динаміці зниження концентрації глюкози за умови ВОТТГ (табл. 2).

За виразністю антигіперглікемічної дії ІМБ не поступався препаратам порівняння фітозбору «Арфазетин» та «золотому стандарту» з групи бігуанідів метформіну, які на 45-й хв виявили активність у першій серії експерименту на рівні 27 та 28%, у другій серії – 38 та 42% відповідно (табл. 2).

Підтвердженням цього були і результати порівняльного аналізу площини під глікемічними кривими AUC_{glu} , що є інтегральним параметром оцінки навантаження глюкозою. Значення AUC_{glu} у групах тварин, яким вводили ІМБ у дозах 80, 100, 130 та 150 мг/кг та препарати порівняння, були достовірно меншими за значення AUC_{glu} тварин із групи ПК (табл. 2).

Отже, узагальнюючи одержані дані, можна зробити попередній висновок про те, що виражений антигіперглікемічний ефект ІМБ починає проявлятися у дозі 80 мг/кг та залишається стабільно однаковим за застосування найвищої дози – 150 мг/кг.

Оскільки підвищення дози ІМБ, починаючи з 80 мг/кг, не призводило до збільшення антигіперглікемічного ефекту, для уточнення ефективної дози наступний фрагмент дослідження здійснювали після 20-денного введення ІМБ у дозах 50, 80 та 100 мг/кг за умови ОТТГ, так як постпрандіальна гіперглікемія вважається маркером та патогенетичним фактором розвитку серцево-судинних захворювань за ЦД 2 типу.

На цій моделі вуглеводного навантаження застосування ІМБ дозою 50 мг/кг спричинувало суттєве зменшення гіперглікемії на 30-й хв спостереження на 30%, проте відновлення глікемії у подальшому відбувалося повільно й через 2 год рівень глюкози в крові повністю не нормалізувався (рис. 1). Поряд із цим, інтегральний показник площі під глікемічними кривими AUC_{glu} був недостовірно меншим на 18% за відповідний показник у групі ПК, що підтверджує наявність слабкої антигіперглікемічної дії у разі застосування ІМБ дозою 50 мг/кг (рис. 2).

Проведення ОТТГ у дослідних тварин після тривалого уведення ІМБ у дозах 80 та 100 мг/кг показало, що ІМБ, як і в попередньому експерименті, виявляє достовірний антигіперглікемічний ефект, за яким не поступається метформіну, про що свідчать дані глікемії в усі часові проміжки тестування. На 30-й хв спостереження рівень глюкози у крові тварин цих груп зменшувався достовірно на 43% порівняно зі значеннями групи ПК, досягаючи фізіологічних показників вже на 60-й хв тестування (рис. 1).

Під дією ІМБ у дозах 80 та 100 мг/кг рівень AUC_{glu} був статистично достовірно нижчим, ніж у групі тварин ПК на 40 та 38% та наближався до рівня ПК, що свідчить про виражену ефективність досліджуваного засобу на цій моделі (рис. 2).

Зниження площі під глікемічною кривою на 42% у тварин, що отримували метформін, також набувало статистично значущих відмінностей від значень тварин із групи ПК (рис. 2).

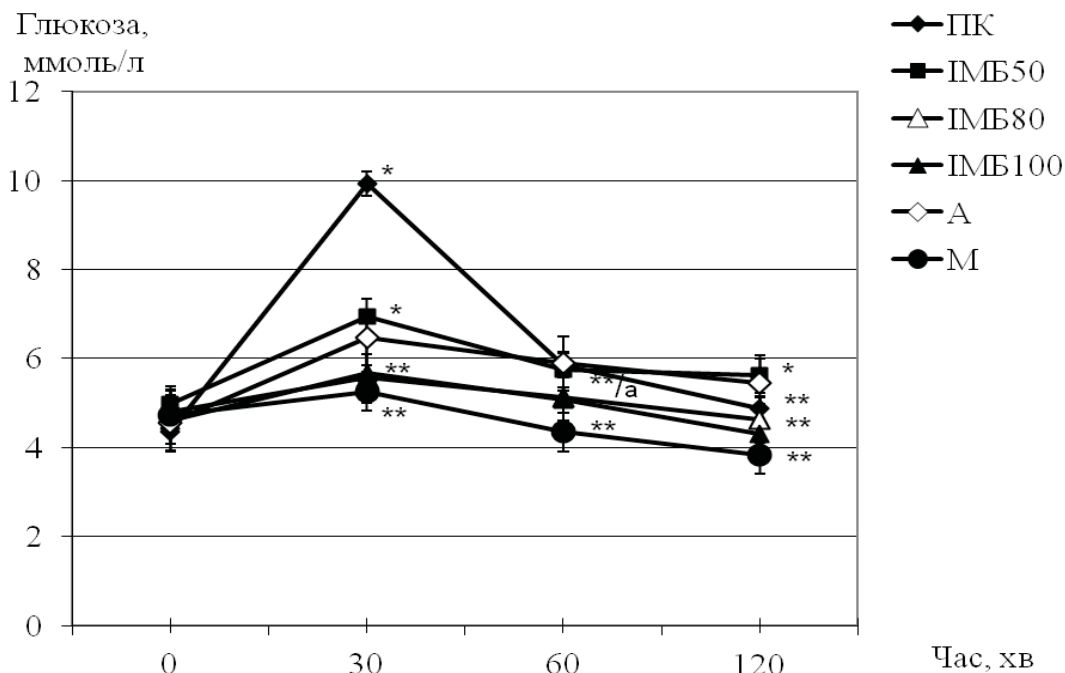


Рис. 1. Динаміка глікемії під час ОТТГ у нормоглікемічних щурів, які отримували ІМБ та препарати порівняння протягом 20-ти днів, ($M \pm m$), $n = 6$:

ПК – позитивний контроль; ІМБ – групи тварин, яким вводили екстракт імбиру: ІМБ50 – дозою 50 мг/кг; ІМБ80 – дозою 80 мг/кг; ІМБ100 – дозою 100 мг/кг; А – група тварин, яким вводили збір «Арфазетин» дозою 16 мл/кг; М – група тварин, яким вводили метформін дозою 60 мг/кг

Примітки: 1. * – відмінності достовірні відносно вихідних даних, $p < 0,05$;
 2. ** – відмінності достовірні відносно значень позитивного контролю, $p < 0,05$;
 3. а – відмінності достовірні відносно значень групи «Арфазетину», $p < 0,05$.

Під впливом збору «Арфазетин» максимальне зниження вмісту глюкози в крові становило 34%, проте динаміка глікемії на всіх термінах спостереження була подібною до ефекту ІМБ дозою 50 мг/кг, а за виразністю фармакологічної дії препарат порівняння достовірно поступався активності ІМБ у дозах 80 та 100 мг/кг та метформіну в 1,3 раза (рис. 1, 2).

Таким чином, на моделі ОТТГ за застосування ІМБ в дозах 80 та 100 мг/кг реєстрували практично однакове пригнічення гострої гіперглікемії, спричиненої навантаженням глюкозою за умови ВОТТГ та ОТТГ, що свідчить про виражену антигіперглікемічну дію досліджуваного засобу. Одержані результати є підставою для поглибленого вивчення ІМБ дозою 80 мг/кг як антидіабетичного засобу.

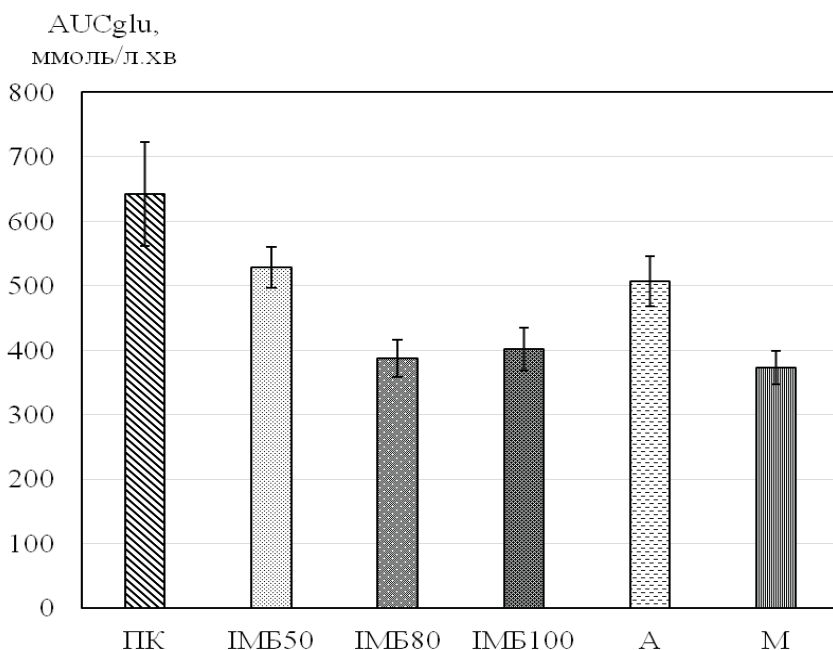


Рис. 2. Антигіперглікемічна дія ІМБ у нормоглікемічних щурів за умови ОТТГ, ($M \pm m$), $n = 6$:

ПК – позитивний контроль; ІМБ – групи тварин, яким вводили екстракт імбиру: ІМБ50 – дозою 50 мг/кг; ІМБ80 – дозою 80 мг/кг; ІМБ100 – дозою 100 мг/кг; А – група тварин, яким вводили збір «Арфазетин» дозою 16 мл/кг; М – група тварин, яким вводили метформін дозою 60 мг/кг

Висновки

1. У результаті фармакологічного скринінгу виявлено, що одноразове введення ІМБ у діапазоні доз 10–150 мг/кг не змінювало рівень глюкози у крові щурів, що свідчить про відсутність гіпоглікемічної дії натще та дає змогу припускати антигіперглікемічний механізм дії ІМБ.

2. За умови 20-денного застосування ІМБ під час проведення внутрішньоочеревинного та орального тестів толерантності до глюкози встановлена найменша доза ІМБ – 80 мг/кг, яка спричинює виражений достовірний антигіперглікемічний ефект на рівні 40%. Цукрознижувальна дія залишається стабільно однаковою у разі підвищення дози ІМБ до 100 та 150 мг/кг.

3. За вираженістю антигіперглікемічної дії ІМБ дозою 80 мг/кг не поступається метформіну та достовірно перевершує в 1,3 раза активність збору «Арфазетин» за умови орального тесту толерантності до глюкози.

Список використаної літератури

1. International diabetes federation Diabetes Atlas – 8th edition <http://www.diabetesatlas.org>

2. Власенко І. А., Давтян Л. Л. Микробний скринінг – основа створення лікарських засобів для лікування трофічних язв // Рецепт (международ. научно-практ. журн.). – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 69–78.

3. Ткаченко В. І., Видиборець Н. В., Коваленко О. Ф. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та у

Київській області за 2004–2013рр. // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – № 2. – С. 177–182.

4. *Паньків В. І., Хуторська Л. А.* Ризик загальної і серцево-судинної смертності, основних серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від вибору терапії після встановлення діагнозу // Буковинський мед. вісник. – 2013. – Т. 17, № 1 (65). – С. 80–85.

5. *Мокрий В. Я., Зябліцев С. В., Борис Р. М.* Порушення системи перекисного окислення ліпідів при цукровому діабеті 2-го типу // Междунар. эндокринологический журн. – 2015. – № 7 (71). – С. 41–44.

6. *Горишунская М. Ю.* Комбинированная терапия антигипергликемическими пероральными препаратами (метформин, производные сульфонилмочевины) с инсулином в менеджменте больных сахарным диабетом 2-го типа (патогенетическая обоснованность и клиническая целесообразность) // Там же. – 2015. – № 4 (68). – С. 61–75.

7. *McCreight L. J., Bailey C. J., Pearson E. R.* Metformin and the gastrointestinal tract // *Diabetologia*. – 2016. – V. 59. – P. 426–435.

8. *Волошин О. І., Глубоченко О. В.* Сучасні аспекти фітотерапії цукрового діабету // Междунар. эндокринологический журн. – 2010. – № 5 (29). – С. 47–54.

9. *Волошин О. І., Бачук-Понич Н. В., Волошина Л. О., Васюк В. Л.* Імбир: джерело рослинних ліків багатосторонньої та поліорганної дії (огляд літератури) // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 2. – С. 19–22.

10. *Ilkhanizadeh B., Shirpoor A., Khadem Ansari M. H. et al.* Protective Effects of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract against Diabetes-Induced Heart Abnormality in Rats // *Diabetes Metab. J.* – 2016. – V. 40 (1). – P. 46–53.

11. *Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С.* Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України *О. В. Стефанова*. – К.: Авіцена, 2001 р. – 528 с.

Надійшла до редакції 24 лютого 2018 року.

Н. Н. Кононенко, В. В. Чикиткина, М. В. Сорокина, М. В. Алхалаф

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ДОЗЫ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ НА НОРМОГЛИКЕМИЧЕСКИХ КРЫСАХ

Ключевые слова: экстракт имбиря, скрининг, гипогликемическое и антигипергликемическое действие

А Н Н О Т А Ц И Я

Современные схемы лечения сахарного диабета 2 типа включают различные группы пероральных сахароснижающих средств, большинство из которых способны вызвать побочные реакции, при длительном использовании их фармакологическая активность часто снижается, что свидетельствует о необходимости расширения номенклатуры новых противодиабетических средств. Перспективными антидиабетическими средствами являются субстанции растительного происхождения, которые оказывают широкий спектр фармакологического действия, имеют минимальные побочные реакции и могут быть эффективным профилактическим и лечебным дополнением фармакотерапии сахарного диабета. Среди лекарственных растений с гипогликемическим действием перспективным для разработки нового противодиабетического средства является имбирь лекарственный (*Zingiber officinale*).

Целью работы было скрининговое исследование гипогликемического действия экстракта имбиря.

Объектом исследования был сухой экстракт имбиря лекарственного (ИМБ) («Медагропром», г. Днепр), полученный из корневищ имбиря путем экстрагирования 50%-м спиртом и высушивания распылительным способом. Субстанция сухого экстракта имбиря лекарственного представляет собой тонкодисперсный порошок светло-коричневого цвета со специфическим запахом и острым вкусом, сухой остаток составляет не менее 95%, содержание гингеролов – 5%.

Скрининговое определение эффективной дозы сухого экстракта имбиря лекарственного по гипогликемическому действию осуществляли на интактных нормогликемических крысах в диапазоне доз 10–150 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали сбор «Арфазетин» и метформин. Определяли возможное гипогликемическое действие сухого экстракта имбиря лекарственного после однократного внутрижелудочного введения натошак, исследовали его антигипергликемические свойства в условиях 20-дневного введения с помощью внутрибрюшинного и орального тестов толерантности к глюкозе по динамике гликемии и площадями под гликемическими кривыми.

Однократное введение сухого экстракта имбиря лекарственного в диапазоне доз 10–150 мг/кг и препарата сравнения сбора «Арфазетин» не показало гипогликемического эффекта натошак. На фоне 20-дневного введения сухого экстракта имбиря лекарственного при внутрибрюшинном тесте толерантности к глюкозе установлено, что выраженный антигипергликемический эффект экстракта начинает проявляться в дозе 80 мг/кг (40%) и остается стабильно одинаковым при применении высокой дозы – 150 мг/кг (41%). На модели орального теста толерантности к глюкозе при использовании сухого экстракта имбиря лекарственного в дозах 80 и 100 мг/кг регистрировали практически одинаковое угнетение острой гипергликемии на 30-й минуте тестирования на 40 и 38%, что свидетельствует о выраженном антигипергликемическом действии исследуемого средства. По выраженности антигипергликемической активности сухой экстракт имбиря лекарственного в дозе 80 мг/кг не уступает метформину и достоверно в 1,3 раза превосходит сбор «Арфазетин».

Полученные результаты являются основанием для углубленного изучения сухого экстракта имбиря лекарственного в дозе 80 мг/кг в качестве противодиабетического средства.

N. M. Kononenko, V. V. Chikitkina, M. V. Sorokina, M. W. Alkhalaf
National University of Pharmacy, Kharkiv

EXPERIMENTAL RATIONALE OF SELECTION OF THE HYPOGLICEMIC DOSE OF GINGER DRY EXTRACT ON NORMOGLYCEMIC RATS

Key words: ginger extract, screening, hypoglycemic and antihyperglycemic action

ABSTRACT

Modern regimens for treatment of type 2 diabetes include various groups of oral hypoglycemic agents, most of which could cause side effects. Pharmacological activity of these medicines with long-term use is often reduced, which indicates the need to expand the range of new antidiabetic drugs. Promising antidiabetic agents are substances of plant origin that have a wide range of pharmacological effects, minimal adverse reactions and can be an effective preventive and curative adjunct to the pharmacotherapy of diabetes mellitus. Among medicinal plants with hypoglycemic action, ginger medicinal (*Zingiber officinale*) is promising for the development of a new antidiabetic agent.

The aim of the work was a screening study of the hypoglycemic effect of the extract of ginger.

The subject of the study was a dry of Ginger extract medicinal (Medagroprom, Dnipro), obtained from ginger rhizomas by extraction with 50% alcohol and spray-drying. The substance of Ginger extract is a fine-grained powder of light brown color with a peculiar scent and sharp taste, the dry residue is not less than 95%, the content of gingerols is 5%.

Screening of the effective dose of Ginger extract for hypoglycemic action was performed on intact normoglycemic rats in a dose range of 10–150 mg/kg. As a reference, the compound «Arfazetin» and metformin were used. The possible hypoglycemic effect of Ginger extract was determined after its single fasting intragastric administration. The antihyperglycemic properties of Ginger extract were studied under conditions of 20-day administration with intraperitoneal and oral glucose tolerance tests on the dynamics of glycemia and areas under glycemic curves.

A single introduction of Ginger extract in a dose range of 10–150 mg/kg and comparison drug «Arfazetine» did not show a hypoglycemic effect when fasting. Against the background of 20-day extract of ginger administration at intraperitoneal glucose tolerance test it was revealed that the pronounced antihyperglycemic effect of Ginger extract begins to manifest at a dose of 80 mg/kg (40%) and remains consistently the same when a high dose is administered – 150 mg/kg (41%). On the model of oral glucose tolerance test, when using extract of ginger in doses of 80 and 100 mg/kg, almost identical oppression of acute hyperglycemia was registered at 40 and 38% at the 30th minute of the test. This indicates a pronounced antihyperglycemic effect of the study agent. In terms of antihyperglycemic activity, extract of ginger at a dose of 80 mg/kg is not inferior to metformin and significantly exceeds the compound «Arfazetin» by 1.3 times.

The obtained results are the basis for in-depth study of Ginger extract at a dose of 80 mg/kg as antidiabetic agent.

Електронна адреса для листування з авторами: valentina.chikitkina@gmail.com