

SECTION 11. PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHARMACOGNOSY.

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.11.1

11.1 Фітопрепарати у лікуванні цукрового діабету

Вступ. Актуальність проблеми лікування цукрового діабету обумовлена великою поширеністю цього захворювання серед населення, його хронічним характером, високим рівнем інвалідизації та смертності. Цукровий діабет є складною медико-соціальною проблемою не лише національного, а й світового масштабу. Кількість хворих цукровим діабетом на земній кулі перевищує 500 мільйонів чоловік, а до 2030 року, за деякими прогнозами, очікується ріст до 550 мільйонів.

З 1,264 млн зареєстрованих випадків цукрового діабету в Україні приблизно 90-95% припадає на хворих з цукровим діабетом 2 типу. Ситуація ускладнюється ще й тим, що велика кількість людей має недіагностовану патологію, яка в 3-4 рази перевищує кількість виявлених хворих [488].

Проблема лікування цукрового діабету полягає також у пошуках ефективних препаратів, які впливають на патогенетичні механізми його розвитку та спрямовані на відновлення функції β -клітин підшлункової залози та печінки, зокрема зниження рівня глюкози, підвищення активності ферментів антиоксидантної системи захисту організму.

Цукровий діабет (ЦД) – це хронічне ендокринне захворювання, яке характеризується абсолютною або відносною недостатністю інсуліну, порушенням вуглеводного, ліпідного та білкового обміну.

Ключовою ланкою у патогенезі ЦД 2-го типу є розвиток резистентності до інсуліну (ІР), яка характеризується зниженням чутливості клітин до дії інсуліну, що призводить до розвитку хронічної гіперглікемії і, як наслідок, дисліпідемічного стану. Розвиток цих станів формує умови для утворення активних форм кисню, посилення перекисного окиснення ліпідів та розвитку оксидативного стресу [489, 490].

На сьогоднішній день для лікування цукрового діабету I типу проводиться спеціальний протокол із застосуванням препаратів інсуліну, а при лікуванні цукрового діабету II типу в основному використовуються синтетичні протидіабетичні препарати, такі як похідні сульфонілсечовини, бігуаніди, інгібітори альфа-глюкозидази та ін. Незважаючи на їхні терапевтичні переваги, вони не позбавлені певних побічних ефектів, що суттєво обмежує можливість тривалого застосування та контролю глікемії при ЦД 2 типу [491].

У профілактиці та лікуванні цукрового діабету 2 типу, поряд із синтетичними препаратами, постійно зростає значення фітотерапії, що обумовлено низькою токсичністю та біологічною безпекою для організму більшості фітопрепаратів, порівняно рідкісними проявами алергічних реакцій, що обумовлює можливість їхнього використання в лікуванні як ранніх стадій, так і пацієнтів із хронічними формами захворювання [492, 493].

Використання лікарських рослин у медичній практиці має багаторічну історію. Лікарські рослини володіють рядом переваг перед синтетичними засобами, оскільки вони є малотоксичними, мають м'яку дію і можуть тривало використовуватися без суттєвих побічних явищ, добре поєднуються між собою і з лікарськими препаратами.

Механізми цукрознижувальної дії рослин різноманітні та до кінця не вивчені. Встановлено, що ряд рослин містять алкалоїди, глікозиди, сапоніни, які чинять інсуліноподібну дію. Інші здійснюють активуючу дію на ендокринну систему, впливають на неспецифічну реактивність організму та координують метаболізм. Цукрознижувальні рослини збагачують організм лужними радикалами, викликають регенерацію інсулінопродукуючих клітин підшлункової залози, покращують постачання тканин киснем, виводять надлишок глюкози та солей з організму із сечею, регулюють імунітет, підвищуючи тим самим активність захисних сил організму. Суттєвим аргументом на користь використання лікарських рослин є їхня широка доступність, відносна дешевизна, а також довіра хворих до фітотерапії [488].

Класифікація та механізм дії гіпоглікемічних засобів. Порушення секреції інсуліну, підвищення продукції глюкози печінкою та зниження периферичної утилізації глюкози – це низка основних дефектів, відповідальних за розвиток та прогресування ЦД2. Однак патофізіологія цього захворювання також включає резистентність до інсуліну адипоцитів (збільшення ліполізу), зниження секреції інкретинів або чутливості до них, підвищену секрецію глюкагону, підвищення ниркової реабсорбції глюкози, нейромедіаторну дисфункцію і інсулінорезистентність у головному мозку.

Поточне управління діабетом фокусується на зниженні рівня глюкози в крові, водночас однією з цілей терапії цього захворювання має бути уповільнення його прогресування та зниження ризику розвитку чи тяжкості ускладнень. Сучасні підходи до лікування ставлять за мету усунення кількох патофізіологічних дефектів, присутніх при ЦД2, проте їх вартість та часті небажані явища, що виникають на тлі їх застосування, роблять їх недоступними для більшості пацієнтів. Оптимальне управління гіперглікемією має включати ранній початок комбінованої терапії з використанням кількох препаратів із різними механізмами дії [494].

Фармакотерапевтичні підходи до лікування ЦД нині зазнають ряду суттєвих змін. Так, останнє десятиліття ознаменувалося виходом на світовий фармацевтичний ринок абсолютно нових фармакотерапевтичних груп лікарських засобів та терапевтичних стратегій ведення пацієнтів із ЦД2. Якщо до середини 90-х років минулого століття в Україні з пероральних цукрознижувальних препаратів лікарям та пацієнтам були доступні тільки метформін, похідні сульфонілсечовини та тіазолідиндіони, то у 2000 р. вже стали з'являтися глініди, а у 2005 р. з'явився перший інгібітор ДПП-4, далі з'явилися агоністи ГПП-1 рецептору та однією з останніх зареєстрованих груп стали інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортера другого типу (інгібітори SGLT2). В даний час FDA схвалено 12 класів препаратів для лікування ЦД2 (табл. 1), до національних рекомендацій України включено всі, крім секвестрантів жовчних кислот, агоністів дофаміну та аналогу аміліну.

Таблиця 1. Лікарські препарати для лікування ЦД2 [495]

Клас лікарських засобів	Механізм дії	Дата схвалення першого представника класу
Бігуаніди; метформін	Підвищує чутливість м'язів до інсуліну, пригнічує вироблення глюкози у печінці	1957 (EMA), 1995 (FDA)
Похідні сульфонілсечовини: глімепірид, гліпізид, гліклазид, глібенкламід, гліквідон	Стимуляція секреції інсуліну підшлунковою залозою, зниження печінкового кліренсу інсуліну	Glibenclamide (Glyburide): 1969 (EMA), 1984 (FDA)
Глініди: репаглінід, натеглінід		Repaglinide: 1998 (EMA), 1997 (FDA)
Тіазолідиндіони: піоглітазон, росиглітазон	Зниження резистентності до інсуліну, активація рецептора PPAR γ	Rosiglitazone: 1999 (FDA), 2000 (EMA)
Інгібітори α -глюкозидази: акарбоза, міглітол, вокарбоз	Зниження абсорбції глюкози у кишечнику	Acarbose: 1991 (EMA), 1995 (FDA)
Інгібітори ДПП-4: ситагліптин, вілдагліптин, саксагліптин, лінагліптин, алогліптин	Стимуляція глюкозо-залежного вироблення інсуліну та пригнічення вироблення глюкагону за рахунок пролонгації дії ендогенної ГПП-1	Sitagliptin: 2006 (FDA), 2007 (EMA); (Vildagliptin схвалено тільки EMA, 2008). Saxagliptin схвалено FDA и EMA, 2009.

Продовження таблиці 1

Клас лікарських засобів	Механізм дії	Дата схвалення першого представника класу
		Linagliptin 2011 (FDA), Alogliptin 2013 (FDA)
ГПП-1-агоністи: ексенатид, ліраглутид, ліксісенатид, альбіглутид, дулаглутид	Стимуляція глюकोзо- залежного вироблення інсуліну, пригнічення синтезу глюкагону, зниження перистальтики ШКТ, підвищення відчуття ситості, зниження маси тіла	Exenatide 2005 (FDA), 2006 (EMA); Liraglutide 2010 (FDA), 2009 (EMA), Exenatide ER 2012 (FDA), Lixisenatide 2013 (EMA) Albiglutide 2014 (FDA), Dulaglutide 2014 (FDA)
Інгібітори SGLT2: дапагліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин	Зниження ниркового порогу виділення глюкози	Dapagliflozin 2012 (EMA), 2014 (FDA), Canagliflozin 2013 (FDA), Empagliflozin 2014 (FDA, EMA)
Секвестранти жовчних кислот	Перешкоджає резорбції жовчних кислот із кишечника	Colesevelam: 2008 (FDA)
Агоністи дофаміну: бромокриптин	Центральна модифікація інсулінової резистентності	Bromocriptin: 2009 (FDA)
Аналоги гормону аміліну: прамлінтид	Уповільнення спорожнення шлунку, пригнічення секреції глюкагону, стимуляція відчуття насичення	Pramlintide: 2005 (FDA)
Інсулін людський	Зниження рівня глюкози у крові	Regular insulin: 1982 (FDA); 1984 (Europe); Bovine insulin: 1922

Американська діабетична асоціація (ADA) рекомендує метформін як препарат першого ряду для лікування ЦД2, при цьому важливим моментом загальної терапії також є модифікація способу життя пацієнта. При непереносимості (або протипоказаннях до метформіну) як монотерапія можуть бути призначені засоби з мінімальним ризиком розвитку гіпоглікемії (іДПП-4, аГПП-1, інгібітори SGLT2). При непереносимості або протипоказаннях до препаратів першого ряду рекомендується використання альтернативних класів цукрознижувальних препаратів (іДПП-4, аГПП-1, тiazолідиндіони, препарати сульфонілсечовини) [495].

Оптимальний цукрознижувальний препарат має відповідати ряду вимог:

- ефективність щодо зниження рівня глюкози в крові;
- мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії;
- відсутність нефротоксичності;
- відсутність гепатотоксичності;
- відсутність кардіотоксичності;
- прогнозована мінімальна взаємодія з іншими препаратами;
- зручність в застосуванні.

Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку протидіабетичних лікарських засобів. Архітектуру фармацевтичного ринку препаратів кластеру A10 «Протидіабетики» формують індивідуальні препарати, участь яких становить 84,2%, змішані препарати – 12,9% і лише 2,9% складає сировина лікарських рослин, збори. Серед монопрепаратів найчисельнішою за кількістю торгових назв є група засобів, що містять сульфонілсечовини або бігуаніди, частка яких становить по 33,9% [496].

Фармацевтичний ринок протидіабетичних засобів в Україні є імпортозалежним, адже частка засобів іноземного виробництва становить 59,3% імпорту з 24 країн. Вітчизняні виробники препаратів для терапії цукрового діабету тип-2 складають 10 фармацевтичних фірм, серед яких за обсягом виробництва домінує ВАТ «Фармак» – 31,9%. Лікарські препарати виробляються

на сировинних цехах ПАТ «Ліктрави» та ПАТ «Фармацевтична фабрика «Віола» у вигляді зборів та лікарської сировини [497].

В останні роки спеціалісти фіксують значну кількість випадків, особливо це стосується хворих, що мають прогресуючу форму цукрового діабету тип-2, коли монотерапія не може ефективно забезпечити належний рівень контролю, тому настав час для використання комбінованих засобів протидіабетичної дії. Між тим, на фармацевтичному ринку України їхня часта складає лише 12,8 % (рис. 1).

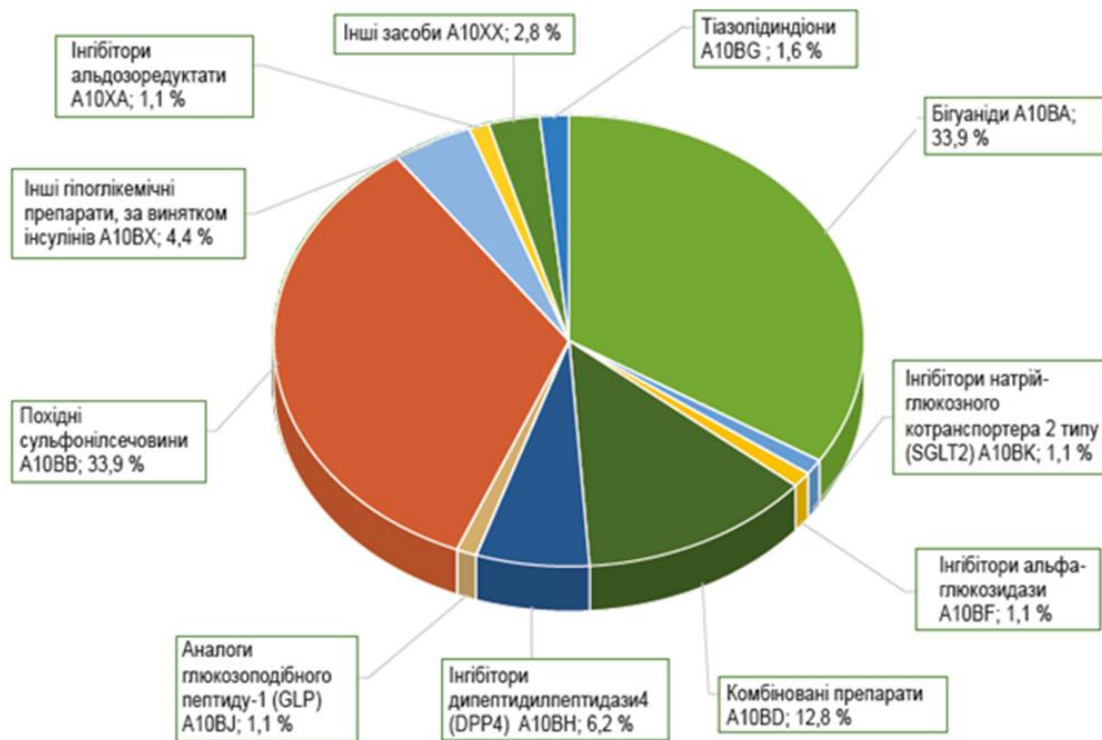


Рисунок 1. Структура засобів терапії цукрового діабету тип-2 [497]

Домінантною лікарською формою засобів терапії цукрового діабету тип-2 є таблетки, часта загального асортименту яких складає 96,1 %.

Вітчизняний сектор фармринку антидіабетичних засобів України терапії цукрового діабету 2 типу формують 10 фармкомпаній, що мають різну форму власності. Найбільший обсяг відповідного асортименту а отже і провідна роль належить АТ «Фармак» – 32,0 %, далі зі значним відставанням розташована компанія «Кусум Фарм» – майже 20,0 %, АТ «Київський вітамінний завод» – майже 14,0 %, корпорація «Артеріум» репрезентує 12,5 % асортименту. Продукція інших 6 фармацевтичних компаній має 22,0 % ринку (рис. 2).

Антидіабетичні засоби, які мають рослинне походження репрезентовані лише двома компаніями - ПрАТ «Ліктрави» і ФФ «Віола» до того ж лише як збори лікарської рослинної сировини.

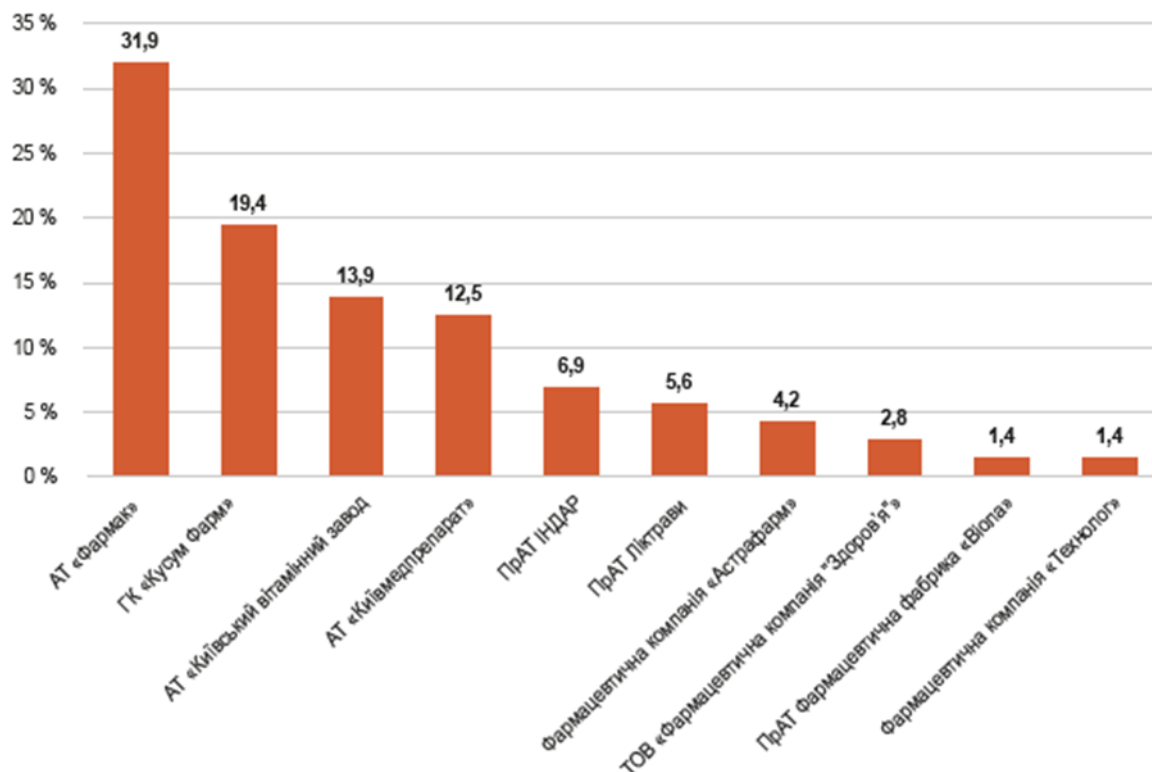


Рисунок 2. Розподіл вітчизняних компаній за кількістю протибіабетичних засобів для терапії цукрового діабету тип-2 [497].

У 2017 році в Україні започатковано програму «Доступні ліки». Таким чином, пацієнти, які мають хворобу цукрового діабету тип-2, мають можливість безоплатного або з незначною доплатою доступу до відповідних ліків.

До переліку лікарських засобів, що підлягають реімбурсації, станом на 20.02.24 року увійшли 54 торгових найменувань для терапії цукрового діабету тип-2, що містять активні фармацевтичні інгредієнти: метформін, гліклазид, глібенкламід, що засвідчує їхню доступність для пацієнтів [498].

Антиоксиданти у лікуванні та профілактиці цукрового діабету. При ЦД 2-го типу виникають ідеальні умови для розвитку оксидативного стресу: збільшується вміст субстратів окислення (глюкози та ліпідів), зменшується вміст природних антиоксидантів (α -токоферолу, глутатіону) й активність антиоксидантних систем. На фоні гіперглікемії активується велика кількість

метаболических механизмов, результатом яких є утворення активних форм кисню (АФК) та формування оксидативного стресу: активація поліолового шляху окислення глюкози, при якому глюкоза перетворюється на сорбітол, що призводить до виснаження коензиму NADPH, необхідного для утворення глутатіону — важливого антиоксиданту; зменшення NADPH призводить до зниження активності глутатіону та розвитку оксидативного стресу. Одним із найважливіших джерел АФК є активація NADPH-оксидази в ендотеліальних та гладком'язових клітинах (цей фермент активується під впливом протейнінази C, кінцевих продуктів глікування інсуліну та ангіотензину II); дихальний ланцюг у мітохондріях також відіграє важливу роль у продукції АФК. За нормальних умов практично весь кисень використовується в мітохондріях для синтезу АТФ і тільки 1–2 % — у пероксисомах для синтезу супероксиду; за ЦД це відношення зміщується в бік синтезу супероксиду [499]. Однією з найважливіших ланок у патогенезі ЦД 2-го типу та його ускладнень вважається саме вільнорадикальне окислення ліпідів та білків. У результаті вільнорадикального окислення ліпідів

утворюється велика кількість продуктів, до яких належать: гідроперекиси 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); перекисні радикали — $\text{H}^\cdot$, $\text{OH}^\cdot$, $\text{HO}_2^\cdot$; малоновий діальдегід (МДА) (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 [499].

Зсув редокс-рівноваги в організмі в бік вільнорадикального окиснення і утворення пероксидів ліпідів, дістав назву «оксидативний стрес».

Оскільки оксидативний стрес відомий як ключовий механізм виникнення та прогресування ЦД та його ускладнень, широко розглядаються фармакологічні підходи, направлені саме на його попередження та корекцію [500, 501].

Основними компонентами, які здатні регулювати процеси вільнорадикального окиснення, запобігати дегенерації β -клітин і стимулювати ендогенну регенерацію острівців, вважаються фенольні сполуки, зокрема флавоноїди, а їхнє застосування можна відзначити як елемент патогенетичної терапії метаболічних порушень [501]. Фенольні сполуки (поліфеноли, біофлавоноїди відносяться до неферментативних антиоксидантів [499].

Флавоноїди – група біологічно активних речовин поліфенольного характеру, які містяться у рослинній сировині у вигляді глікозидів. Найпоширенішою є група флавонолів, яка представлена, головним чином, кверцетином та його глікозидом – рутином. Механізм АО-дії біофлавоноїдів пов'язують з захватом та нейтралізацією АФК, а також впливом на роботу ферментних систем, блокуванням ксантиноксидази, НАДФН-оксидази, циклооксигенази, протеїнкінази С, у результаті чого знижується продукція супероксид-аніона та підвищується активність ферментів АО захисту, зменшуються прояви ліпопероксидації [500].

Вважається доведеним, що важливу роль у патогенезі багатьох захворювань мають вільні радикали, основними серед них є: супероксидний радикал ($O_2^{\cdot-}$), гідроксильний радикал ($OH^{\cdot-}$) та пероксид водню (H_2O_2) [500].

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 $C_6-C_3-C_6$. Флавоноїди демонструють широкий спектр активності, а при лікуванні ЦД 2 типу та метаболічного синдрому 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.

Точні молекулярні механізми дії поліфенолів ще недостатньо вивчені, проте, вважається, що в основі їхнього впливу лежать антиоксидантна дія, яка полягає в нейтралізації активних форм кисню та нітрогену. Їхня антидіабетична активність полягає в зниженні інсулінорезистентності, регуляції травлення вуглеводів, відкладення жирової тканини, вивільнення інсуліну, поглинання глюкози тканинами.

Механізм їхньої антиоксидантної активності пов'язують із захопленням та нейтралізацією активних форм кисню, а також впливом на роботу ферментних систем, блокуванням ксантиноксидази, НАДФНоксидази, циклооксигенази, протеїнкінази C, у результаті чого знижується продукція супероксид-аніона та підвищується активність ферментів антиоксидантного захисту, зменшуються прояви ПОЛ [500, 501].

Флавоноїди попереджують офтальмологічні ускладнення ЦД, такі як діабетична ретинопатія, крововиливи в склоподібне тіло, тромбоз центральної вени сітківки та ін. Властивість флавоноїдів поліпшувати функцію печінки та нормалізувати рівень холестерину активно використовують для лікування дисліпідемій, атеросклерозу та метаболічного синдрому.

Флавоноїди не проявляють кумулятивної або токсичної дії й у дуже високих дозах не викликають будь-яких негативних явищ.

Рослинні гіпоглікемічні препарати. Діабет 2 типу є найпоширенішим метаболічним розладом у всьому світі, і його поширеність зростає загрозливими темпами як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються.

До відкриття інсуліну і синтетичних цукрознижуючих препаратів фітотерапія була єдиним методом лікування хворих. Тому на сучасному етапі завдяки фітотерапії поповнюється і розширюється арсенал нових лікарських природних препаратів для боротьби з ЦД. Фітотерапія, звичайно, не є альтернативою препаратам інсуліну чи синтетичним цукрознижувальним препаратам, проте може використовуватись за певних типів і стадій ЦД як

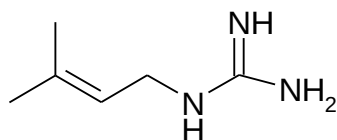
монотерапія у комбінації з дієтотерапією, а також як допоміжна терапія на всіх стадіях захворювання [492, 493, 502].

Для лікування хворих на ЦД у традиційній медицині різних країн світу з давніх часів використовували фітотерапію. Існує близько 800 рослин, які можуть мати потенційні антидіабетичні інгредієнти та використовуються у народній медицині, що напряду пов'язано з їхнім хімічним складом [503]. Деякі з лікарських рослин вивчені та схвалені науковою медициною: родоначальником метформіну – «золотого стандарту» у лікуванні ЦД типу 2 є алкалоїд галегін (похідне бігуаніду), виділений із насіння галеги лікарської (*Galega officinalis* L.). Ідентифікація гуанідину та споріднених сполук у французькому бузку (галезі лікарській) (*Galega officinalis* L.) призвела до розробки бігуанідів. Незважаючи на рослинне походження, бігуаніди не виявлені в рослинах. Значні кількості споріднених бігуанідинових сполук знайдені в зеленому листі каррі (*Murraya koenigii* L.), насінні пажитника сінного (*Trigonella foenum-graecum* L.), момордики харантії (*Momordica charantia* L.) [504].

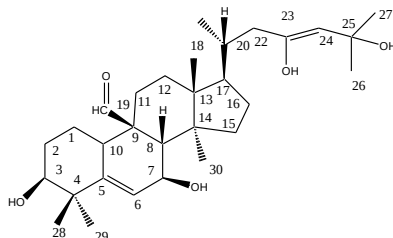
Протидіабетичну дію у численних дослідженнях продемонстрували алкалоїди, глікозиди, галактоманнан, полісахариди, пептидоглікани, гіпоглікани, гуанідин, стероїди, глікопептиди, терпеноїди, флавоноїди, фенольні сполуки, амінокислоти.

Ефективними для підтримання нормального рівня глюкози в різних експериментальних моделях діабету (щури, кролики, собаки, піщанки, лангури або люди) виявилися аліцин і його сірковмісна амінокислота - попередник з часнику; поліпептид-р, момордицин, харантин (інсуліноподібний білок, так званий рослинний інсулін), лектин, що зв'язує галактозу, і 3-О-глюкуронід олеанової кислоти з момордики; і алкалоїд тригонелін, фуростанолові сапоніни (тригонеозид глікозид D і тригофаенозид A), стероїдні сапогеніни (діосгенін і ямогенін) і 4-гідроксиізолейцин з пажитника. Повідомлялося, що деякі флавоноїди, поліфеноли та їх цукрові похідні ефективні проти інгібіторної активності α -глюкозидази та альдозоредуктази (Рис. 3) [505].

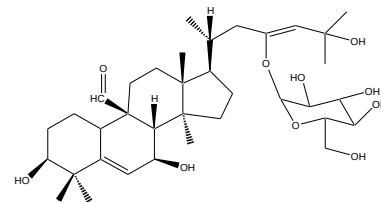
В Україні перелік офіційних антидіабетичних препаратів рослинного походження обмежений (пагони чорниці звичайної, стулки плодів квасолі звичайної, збір «Арфазетин» і збір «Садифіт») [496].



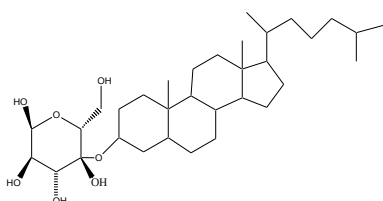
Галегін



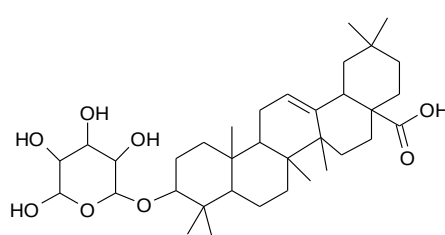
Момордицин I



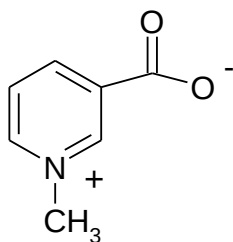
Момордицин II



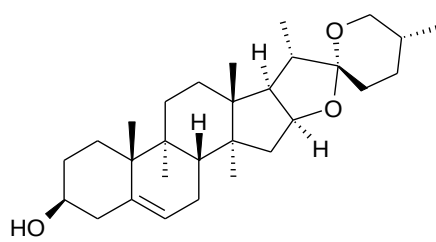
Харантин



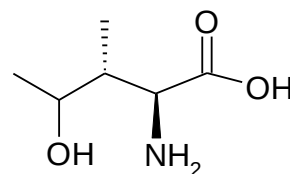
3-О-глюкуронід олеанової кислоти



Тригонеллін



Діосгенін



4-гідроксиізолейцин

Рисунок 3. Протидіабетичні діючі речовини рослин

Для лікування та профілактики цукрового діабету в Україні найчастіше використовуються козлятник лікарський, чорниця звичайна, квасоля звичайна, аралія висока, бузина чорна, кульбаба лікарська, оман високий, лимонник китайський та ін. (табл. 2)

Таблиця 2. - Лікарські рослини, які найчастіше використовуються при цукровому діабеті в Україні [504]

ЛРС, назва рослини	Склад	Фармакологічна дія
Трава, насіння козлятника лікарського (Галега лікарська) (<i>Galega officinalis</i> L.)	Алкалоїд галегін до 0,6%, лютеолін, сапоніни, флавоновий глікозид, галютеолін, дубильні і гіркі речовини, вітамін каротин, стероїди, вищі жирні кислоти.	Гелагін має інсуліноподібну дію. Потогінна, сечогінна дія. Рослина є отруйною, застосування потребує обережності.
Листя, плоди чорниці звичайної (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	Плоди чорниці містять цукри, органічні кислоти, флавоноїди, вітаміни, мікроелементи. Діючі речовини листя –флавої, дубильні речовини, арбутин, глікозиди, у тому числі.	Препарати із плодів чорниці мають протизапальну, спазмолітичну, сечогінну, протиалергічну, в'язучу дію. Миртилін має інсуліноподібну дію.
Стулки плодів квасолі звичайної (<i>Phaseolus vulgaris</i> L.)	Аргінін, аспарагін, бетаїн, лізин, триптофан, тирозин, вітаміни B ₁ , B ₂ , C, PP, каротин, мінеральні речовини, мікроелементи (особливо хром).	Лущиння квасолі знижує рівень глюкози крові, містить ефективну сечогінну речовину (аргінін), має репаративний, протизапальний, протиалергічний ефект.
Корені аралії високої (<i>Aralia manshurica</i>)	Вуглеводи, ефірні олії, мінеральні сполуки, глікозиди, вітаміни A, B, C.	Екстракт і відвар кореня аралії знижує рівень глюкози в крові, підвищує м'язовий тонус, покращує апетит. Стимулюючий вплив аралії на ЦНС вищий, ніж у женьшеню й елеутерококу. Аралія є сильним імуномодулятором.
Квіти, плоди, корені бузини чорної (<i>Sambucus nigra</i> L.)	Квіти і бруньки містять гіркий глікозид самбунігрин, ефірні олії, рутин, органічні кислоти, дубильні, слизові речовини, каротин, антоціани. У плодах, крім перерахованих вище, є речовини з Р- вітамінною активністю, поліфеноли.	Відвар із коренів бузини рекомендують при цукровому діабеті та його ускладненнях: полінейропатії, нефропатії, фурункульозі, порушеннях з боку шлунково-кишкового тракту. Бузина має судинорозширювальну, протиатеросклеротичну, антигіпоксичну, сечогінну, протимікробну, в'язучу дію.
Корені кульбаби лікарської (<i>Taraxacum officinale</i> Wigg.)	Гіркі глікозиди, тритерпенові речовини, стерини, смолисті речовини, вітаміни C, E, каротин, холін, сапоніни, йод, солі заліза, кальцію, фосфору.	Цукрознижувальний ефект кульбаби забезпечується вмістом у ньому інсуліноподібної речовини - інуліну.

Продовження таблиці 2

ЛРС, назва рослини	Склад	Фармакологічна дія
Корені та кореневища оману високого (<i>Inula helenium</i> L.)	Полісахариди (інулін, інулінін, псевдоінулін), сапоніни, смоли, слизові й гіркі речовини, алкалоїди, вітамін Е, ефірні олії.	Цукрознижувальний ефект кульбаби забезпечується вмістом у ньому інсуліноподібної речовини - інуліну. При ЦД використовують відвар із коріння і трави. Крім того, рослина має протизапальну, жовчогінну, сечогінну, загальнозміцнювальну, імуномодулювальну дію.
Насіння, олія льону звичайного (<i>Linum usitatissimum</i> L.)	Насіння містить жирну олію, до складу якої входять гліцериди лінолевої кислоти.	Олія льону має ангіопротекторну дію, що особливо важливо при ЦД, та антисклеротичні ефекти. Відвар насіння льону знижує рівень глюкози у крові і має протизапальну дію на сечовидільну систему.
Плоди, насіння лимонника китайського (<i>Schizandra chinensis</i> Baill.)	Лимонник містить велику кількість органічних кислот (яблучну, винну, лимонну), кристалічні речовини (схізандрин, схізандрол), таніни, ефірні олії, вітаміни С, Е, групи В, сапоніни, флавоноїди, мікроелементи (залізо, марганець, кремній, фосфор).	Настоянка і відвар з лимонника мають судинорозширювальний ефект (при ангіопатіях), цукрознижувальний, тонізуючий, антигіпоксичний, імуномодулюючий ефекти
Зерно, трава, соломка овса (<i>Avena sativa</i> L.)	Крохмаль, білкові речовини, жири, цукри, вітаміни групи В, РР, провітамін А, мінеральні солі (калій, кальцій, магній, фосфор, залізо), камедь, органічні кислоти (щавлева, малі), кумарини, скополетин	Пророслі зерна, свіжий сік із колосся вівса здатні знижувати рівень глюкози в крові, підвищувати працездатність, також володіють заспокійливим, сечогінним, жовчогінним, потогінним, обволікаючим, гастропротекторним ефектами.
Трава сушениці (багна) болотної (<i>Gnaphalium uliginosum</i> L.)	Містить алкалоїди, ефірні олії, каротин, вітаміни С і В, дубильні речовини.	Заспокоює нервову систему, допомагає при безсонні, знижує артеріальний тиск, розширює периферичні судини, що важливо при формуванні діабетичних ангіопатій, посилює регенераційні процеси в тканинах
Бульби топінамбуру (земляна груша) (<i>Helianthus tuberosus</i>)	Рослина містить багато інуліну - інсуліноподібної речовини. Земляна груша багата на калій, залізо, кремній, цинк, чим зумовлена	Нормалізуюча дія топінамбура на електролітний обмін

Продовження таблиці 2

ЛРС, назва рослини	Склад	Фармакологічна дія
Трава хвоща польового (<i>Equisetum arvense</i> L.)	Трава хвоща містить кремнієву, яблучну, щавлеву, аконітову кислоти, каротин, вітамін С, гіркі, дубильні, смолисті речовини, флавонові глікозиди, сапонін еквізотонін, нікотин, ефірні олії, мікроелементи.	Хвощ має цукрознижувальну, антигіпоксичну, протизапальну, репаратну, загальнозміцнювальну, протимікробну, сечогінну, дезінфікуючу дію
Квіти, стеблини, коріння цикорію дикого (<i>Cichorium intybus</i> L.)	Коріння містить інулін.	Має загальнозміцнювальний, сечогінний, жовчогінний ефекти. Коріння містить інулін.
Плоди шипшини (<i>Rosa cinnamomea</i> L.)	Вітаміни С, Е, К, групи В, мікроелементи, органічні кислоти	Настій має тонізуючу дію, позитивно впливає на нервову систему, шлунково-кишковий тракт. Нормалізує вуглеводний обмін, підвищує захисні сили організму. Олія шипшини має ранозагоювальну дію.
Трава манжетки звичайної (<i>Alchemilla vulgaris</i> L.)	Рослина містить стероїди, вітамін С, фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини, гіркоти, флавоноїди, ліпіди, ефірні олії, лейкоантоціанідини.	Настій застосовують при цукровому діабеті, анемії, як ранозагоювальний, антисклеротичний, репаративний, сечогінний, жовчогінний засіб
Листя і плоди брусниці <i>Vaccinium vitis idaea</i> L.)	Містить багатий набір вітамінів і мікроелементів, дубильні речовини, органічні кислоти, у листі - фенольні глікозиди (арбутин, вакцинін, лікопін).	Вона може застосовуватися для лікування діабету як гіпоглікемічний засіб, при запальних процесах у нирках, як сечогінний засіб, справляє значні антимікробні, спазмолітичні, жовчогінні, антигіпоксанти властивості, є регулятором діяльності шлунково-кишкового тракту
Плоди горобини звичайної (червона) (<i>Sorbus aucuparia</i> L.)	Високий уміст вітаміну С, каротину, речовин із Р-вітамінною активністю, органічних кислот, дубильних речовин.	Застосовують свіжі і сухі плоди, сік при вітамінній недостатності для активації фізичної і розумової діяльності. Має цукрознижувальні, сечогінні, антимікробні властивості, здатна посилювати згортання крові.
Плоди та листя суниці (<i>Fragaria vesca</i> L.)	Плоди містять органічні кислоти, цукри (фруктозу, галактозу), вітаміни В, С, А, пектинові, білкові, дубильні речовини, мінеральні солі. За	Має протизапальний, спазмолітичний, обволікуючий, репаративний, кардіотонічний, загальнозміцнювальний ефекти. Сприяє кровотворенню, регулює

Продовження таблиці 2

ЛРС, назва рослини	Склад	Фармакологічна дія
	вмістом заліза і кальцію суниця перевершує всі ягоди.	жировий, мінеральний, вуглеводний обміни, широко застосовується при лікуванні цукрового діабету
Трава люцерни (Medicago L., Alfa Alfa)	Кальцій, фосфор, залізо, цинк, мідь та інші. Люцерна містить ряд протеолітичних ферментів, що сприяють розщепленню білків і їх засвоєнню.	Люцерна містить ряд протеолітичних ферментів, що сприяють розщепленню білків і їх засвоєнню. Сприяє загоєнню ерозій, виразок, ран, допомагає в боротьбі з інфекцією, сприяє зниженню запальних процесів, покращує мікроциркуляцію в органах і тканинах та загальний стан хворих на цукровий діабет
Коріння і кореневище солодки голої (Glycyrrhiza glabra L.)	Тритерпеновий сапонін гліциризин, вуглеводи, Крохмаль, гіркоти, слиз, камедь, ефірні олії, фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини, мікроелементи.	Рослина здатна знижувати рівень глюкози в крові, має протимікробну, спазмолітичну, судинорозширювальну, протизапальну, антиатеросклеротичну, антигіпоксичну, імуномодулюючу, десенсибілізуючу дії

Готовий протидіабетичний рослинний збір «Арфазетин» містить лушпиння квасолі, плоди шипшини, траву хвоща польового, коріння аралії, кореневище заманихи, звіробою, квіти ромашки). До складу протидіабетичного рослинного збору «Мірфазин» входять листя чорниці, лушпиння квасолі, плоди шипшини, листя кропиви, подорожника, квіти ромашки, календули, трава звіробою, деревію, коріння солодця, оману.

У світовій практиці фітотерапії цукрового діабету використовують дещо інші рослини, серед них найбільш значні види з родин: Fabaceae (11 видів), Lamiaceae (7 видів), Liliaceae (8 видів), Cucurbitaceae (7 видів), Asteraceae (6 видів), Moraceae (6 видів).), виділяються Rosaceae (6 вид.), Euphorbiaceae (5 вид.) та Araliaceae (5 вид.). Рослини, які вважаються найбільш використовуваною рослинною сировиною при лікуванні цукрового діабету, наведені в табл. 3 [506].

Таблиця 3 - Лікарські рослини, які найчастіше використовуються при цукровому діабеті у світі [506]

Латинська назва	Народна назва	Використовувані частини	Основні компоненти	Дози, г
<i>Aloe vera</i>	алое	сік сухого листя	похідні антрахінону, флавоноїди	0,1-0,2
<i>Cynara scolimus</i>	артишок	листя	похідні кавової кислоти, флавоноїди	4-9
<i>Momordica charantia</i>	момордика, гірка диня	насіння	Поліпептид - Р	a
<i>Solidago virgaurea</i>		квітучі верхівки	тритерпенові сапоніни, флавоноїди, ефірна олія	6-2
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	грецьке насіння	насіння	стероїдні сапоніни, флавоноїди, клітковина	6
<i>Allium sativum</i>	часник	булбус	алиини	4
<i>Panax ginseng</i>	женьшень	корінь	тритерпенові сапоніни	1-2
<i>Gymnema sylvestre</i>	гімнема звичайна	листя	смоли, гімнемової кислота, сапоніни, флавоноїди	b
<i>Galega officinalis</i>	ждралка	листя	похідні гуанідину, алкалоїди хіназоліну	2
<i>Cyamopsis tetragonolobus</i>	гуарова камедь	ендосперм	галактоманнани, білки	15
<i>Syzygium cumini</i>	ямболан	насіння	дубильні речовини, жирні кислоти	2 - 4
<i>Allium cepa</i>	цибуля	булбус	алиини	20
<i>Opuntia streptacantha</i>	опунція	кладодії	полісахариди	3

Механізм антидіабетичної активності фітопрепаратів. Серед дуже великої кількості лікарських рослин (ЛР), які традиційно застосовуються при цукровому діабеті, багато видів досліджено на доклінічному етапі та менша кількість – у клініці, клінічно доведено доцільність застосування ресвератролу як активатора сіртуїну SIRT1 при цукровому діабеті II типу [507, 508].

На основі аналізу літературних даних, можна виділити основні принципи і патогенетичні механізми фармакологічної дії фітопрепаратів при цукровому діабеті [508]:

- стимуляція синтезу інсуліну β -клітинами підшлункової залози з модуляцією та оптимізацією його дії на рівні тканин;
- інгібування гормонів, які підвищують рівень глюкози в крові;

- вплив на синтез глюкози в печінці та її утилізацію в периферичних тканинах;
- вплив на інсулінорезистентність тканин (підвищення кількості інсулінових рецепторів або посилення їх чутливості до інсуліну);
- стимуляція процесів регенерації β -клітин;
- наявність гіпоглікемічного ефекту. Лікарські рослини частково відтворюють або посилюють ефекти інсуліну та низки пероральних антидіабетичних препаратів при можливому зниженні їх побічних ефектів і дози;
- вплив на всмоктування, шляхи обміну та утилізації глюкози. Зокрема, сповільнення процесів абсорбції глюкози з просвіту кишечника та вплив на глікогенутворюючу функцію печінки;
- зменшення проявів неспецифічних загальнопатологічних патогенетичних ланок: оксидативного, нітрозитивного стресу, ендотеліальної дисфункції, системного низькоінтенсивного запалення;
- покращення роботи всіх ланок імунної системи, порушення якої є одним із складових моментів у розвитку цукрового діабету;
- нормалізація вторинних порушень обміну речовин і гормонів; поліпшення загального стану та самопочуття хворих;
- забезпечення профілактики ускладнень з боку серцево-судинної, сечовидільної, легеневої систем, опорно-рухового апарату, покращення якості життя пацієнтів [508].

У більшості препаратів рослинного походження і їх вторинних метаболітів, які використовуються при лікуванні цукрового діабету, механізми їх впливу включають стимуляцію β -клітин панкреатичних острівців, що синтезують інсулін, регулювання сигнальних шляхів інсуліну, транслокації рецептора GLUT-4 (глюкозного транспортера), активації PPAR- γ (рецептора активації пероксисом), активації протеїнкінази та фосфатидилінозитид-3-кінази, інгібіцію Na-залежних інтестинальних глюкозних транспортерів (SGLT1, SGLT2). Деякі хімічні сполуки рослин сприяють збільшенню поглинання глюкози м'язовими і жировими тканинами, пригнічують всмоктування глюкози шляхом інгібування

кишкової α -амілази і α -глюкозидази, запобігають продукції глюкози клітинами печінки [508, 509].

Дослідження *in vitro* та *in vivo* [510] показали, що поліфенольні сполуки покращують гомеостаз глюкози завдяки численним потенційним механізмам дії в кишечнику, печінці, м'язових адипоцитах і β -клітинах підшлункової залози, а також через пребіотичні ефекти в травному тракті. Поліфеноли можуть інгібувати α -амілазу та α -глюкозидазу, пригнічувати всмоктування глюкози в кишечнику натрій-залежним транспортером глюкози 1 (SGLT1), стимулювати секрецію інсуліну та зменшувати вироблення глюкози печінкою. Поліфеноли також можуть посилювати інсулінозалежне поглинання глюкози, активувати 5'-аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу (AMPK), змінювати мікробіом і мати протизапальну дію.

У літературі є приклади комплексних рослинних препаратів для лікування діабету, механізм дії яких передбачає зміну глікемічного метаболізму, зниження рівня холестерину та полегшення секреції інсуліну.

У роботі [511] досліджують таблетки GlycaCare-II® (522,5 мг), які були виготовлені компанією Sami-Sabinsa Group Limited (раніше Sami Labs Limited), Індія. GlycaCare-II® (табл. 4).

Таблиця 4. Склад таблеток GlycaCare-II® (522,5 мг)

№	Назва інгредієнту	Кількість, мг	Відсоток активних інгредієнтів
1	Екстракт кориці (Cinnamon Extract)	150	20% поліфенолів
2	Екстракт Momordica charantia	150	0,5% харантин
3	Екстракт птерокарпуса (водорозчинний) (Pterocarpus Extract)	150	5% С-глікозиди
4	Екстракт Gymnema sylvestre	30	25% джимнемових кислот
5	Екстракт Salacia reticulata	20	1% магніферину
6	Екстракт Eugenia jambolana	20	<15% дубильних речовин
7	Піперин (Біоперін)	2,5	95% піперину

Коричний альдегід екстракту кориці підвищує чутливість організму до інсуліну шляхом посилення стимульованого інсуліном фосфорилування тирозину, тоді як поліфеноли кориці виявляють інсуліноподібну активність.

Діючі речовини момордики: харантин, віцин і поліпептид-р (інсуліноподібний гіпоглікемічний білок) мають антигіперглікемічний ефект за механізмом, подібним до інсуліну.

Екстракт птерокарпуса допомагає захистити від окисного стресу при діабеті. Птеростильбен, присутній в екстракті, нормалізує рівень інсуліну в сироватці крові та знижує окислювальний стрес у щурів з діабетом, С-глікозиди птерокарпусу, збільшують поглинання глюкози скелетними м'язами і можуть бути активним компонентом, відповідальним за антигіперглікемічну активність. Джимнемові кислоти з *Gymnema sylvestre* діють як антигіперглікемічний агент, заповнюючи мішені рецептора, запобігаючи всмоктуванню молекул цукру у кишечнику.

Салацинол і мангіферин із *Salacia reticulata* інгібують фермент альфа-глюкозидазу, знижуючи рівень глюкози в плазмі.

Кора *Eugenia jambolana* та плоди містять рафінозу, яка має гіпоглікемічну дію, що пов'язано із збільшенням секреції інсуліну підшлунковою залозою або інгібуванням розпаду інсуліну. Піперин покращує поглинання поживних речовин через модифікацію епітеліальних клітин і сприяє проникності [511].

Результати рандомізованого клінічного дослідження [511] демонструють потенціал GlycaCare-II як альтернативного безпечного препарату для лікування цукрового діабету 2 типу, який має подібну терапевтичну відповідь порівняно з метформіном. Виявилося, що GlycaCare-II також краще впливає на зміни ліпідних параметрів.

Автори роботи [512] дослідили антиоксидантну композицію *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Enicostemma littorale*. Відомо, що ці екстракти цих рослин окремо показують антиоксидантну активність, тобто зменшують окислювальний стрес у клітинах, що покращує стан хворих на цукровий діабет,

серцево-судинні захворювання, рак та запальні процеси. Поєднання цих рослин у композиції призвело до підвищення антиоксидантної активності.

Комплексний екстракт з рослин порівнювали з стандартними антиоксидантними сполуками – вітаміном С та бутилгідроксіанізолом (БНА). Авторами дослідження було створено потужний антиоксидантний композитний екстракт на основі *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Enicostemma littorale* з IC₅₀ 45 мкг/мл. Значення IC₅₀ екстракту, *Gymnema sylvestre* – 140 мкг/мл, композицію *Momordica charantia* – 225 мкг/мл, *Enicostemma littorale* – 140 мкг/мл. Антиоксидантний потенціал препарату перевершує бутилгідроксіанізол і дорівнює антиоксидантній активності вітаміну С.

Автори роботи [513] розробили фітокомпозицію (ADJ6), яка поєднує шість різних трав, які мають значну протидіабетичну дію: *Momordica charantia*, *Psidium guajava*, *Phyllanthus emblica*, *Trigonella foenum-graecum*, *Syzygium cumini*, *Gymnema sylvestre* та довели синергічний ефект композиції для лікування діабету.

У дослідженні [514] вивчалася гіпоглікемічна активність *Momordica charantia* та *Gymnema sylvestre* у поєднанні з піоглітазоном.

Діабетичних щурів лікували екстрактами *Gymnema sylvestre* (300 мг/кг) і *Momordica charantia* (300 мг/кг) зі зниженими дозами PGL (75%, 50% і 25%) і різні параметри спостерігали протягом 40 днів.

Біохімічні та гістопатологічні результати показали, що комбінація продемонструвала кращий гепатопротекторний, нефропротекторний і нейропротекторний ефекти порівняно з PGL окремо.

Аналіз лікарської рослинної сировини, яка має антидіабетичну активність. Методи дослідження ЛРС, яка містить сапоніни. Оскільки сапоніни є складними сумішами з дуже подібними структурами та полярностями, їх вилучення та розділення є складним завданням. Традиційно сапоніни в основному екстрагують відварюванням, перекристалізацією та іншими методами. Однак ці методи мають багато недоліків, таких як

трудомісткість, низька ефективність екстракції, використання токсичних і шкідливих органічних розчинників і забруднення навколишнього середовища.

В останні роки з розвитком екологічної хімії все більше уваги привертають екологічно чисті технології. Іонні рідини (ILs) — це рідкі солі, що складаються з органічних катіонів і неорганічних або органічних аніонів з незначною летючістю, низькою займистістю, хімічною стабільністю, доброю екологічністю, хорошою розчинністю органічних сполук і здатністю до екстракції.

В даний час існують комбіновані методи в поєднанні з ILs, такі як мікрохвильова екстракція (MAE) та ультразвукова екстракція (UAE), які показують значні поліпшення в області екстракції та розділення. Доведено, що ультразвукова екстракція на основі іонної рідини (IL-UAE) є найефективнішим методом екстракції сапонінів із природних рослин [515].

Використання мікрохвильової енергії забезпечує швидке розчинення, висушування, кислотний гідроліз та екстракцію органічних сполук з рослин. Мікрохвилі безпосередньо нагрівають розчинник або суміш розчинників, а пряма взаємодія мікрохвиль із вільними молекулами води, присутніми в залозах і судинних системах, призводить до подальшого розриву рослинної тканини та вивільнення компонентів в органічний розчинник. Перевагами методу IL-MAE є зменшення об'єму розчинника та витрат часу, а також збільшення пропускної здатності проби.

SFC — це технологія зеленого хроматографічного розділення. Використовуючи надкритичну рідину з низькою в'язкістю та високим коефіцієнтом дифузії, таку як надкритичний діоксид вуглецю, як рухому фазу, SFC демонструє деякі відмінні характеристики, такі як висока ефективність розділення, висока швидкість потоку, короткий час аналізу, екологічність та низька вартість тощо (для газоподібного CO₂ критичною точкою є параметри: температура +31,3°C і тиск 7,36 МПа. Після завершення екстрагування тиск зменшують, діоксид вуглецю випаровується, а екстракт очищують, переробляють або вважають за кінцевий продукт).

Метод SFC дозволяє розділяти хіральні структури, зокрема сапонінів, та має широкий діапазон адаптивності та селективності для хроматографічного аналізу. Цей метод підходить в основному до виділення стероїдних сапонінів [516].

Для отримання сапоніноподібних активних інгредієнтів з натуральних продуктів широко використовується метод високоефективної розподільної рідинної хроматографії (HSCCC) (рис. 4).

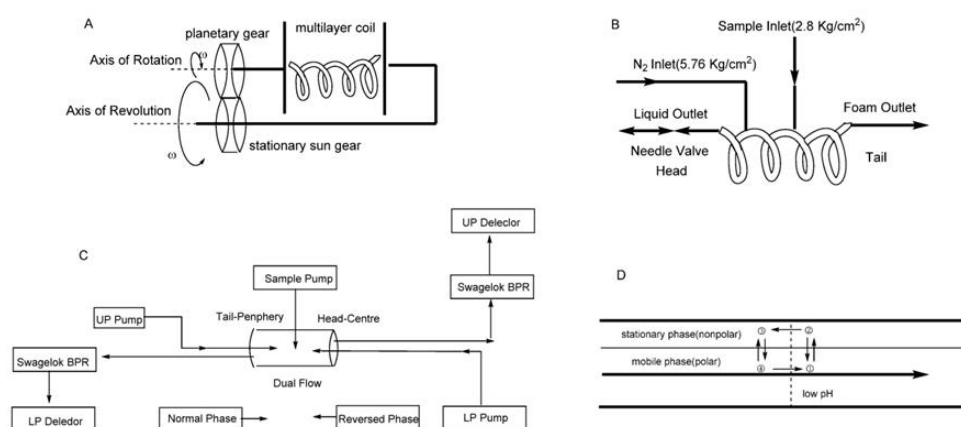


Рис. 4. Принципова діаграма різних типів HSCCC [517].

(А) Синхронний планетарний рух багатошарової змійовикової сепараційної колони; (В) конструкція змійової колони для подвійного HSCCC; (С) Конструкція змійовикової колони для піни HSCCC; (D) механізм очищення HSCCC у зоні рН.

Для виділення сапонінів також використовується технологія фракціонування піни — це технологія фізичної адсорбції та розділення, яка концентрує поверхнево-активні речовини відповідно до їх різної поверхневої активності. Ця технологія має такі переваги, як просте обладнання, невеликі інвестиції, низьке споживання енергії та висока адаптивність до навколишнього середовища, а також є заміною екстракції розчинником (рис. 5). Оскільки сапоніни є типовими біоповерхнево-активними речовинами, вони мають хороші піноутворювальні властивості. Таким чином, сапоніни можуть бути зконцентровані з фільтрату шляхом пінного фракціонування. Дослідники розробили новий процес для виділення сапонінів *Achyranthes* у поєднанні з екстракцією та пінним фракціонуванням. Основними сполуками

концентрованих і очищених піносолей, отриманих за розробленою технологією, є тритерпеноїдні сапоніни (Рис. 5) [518].

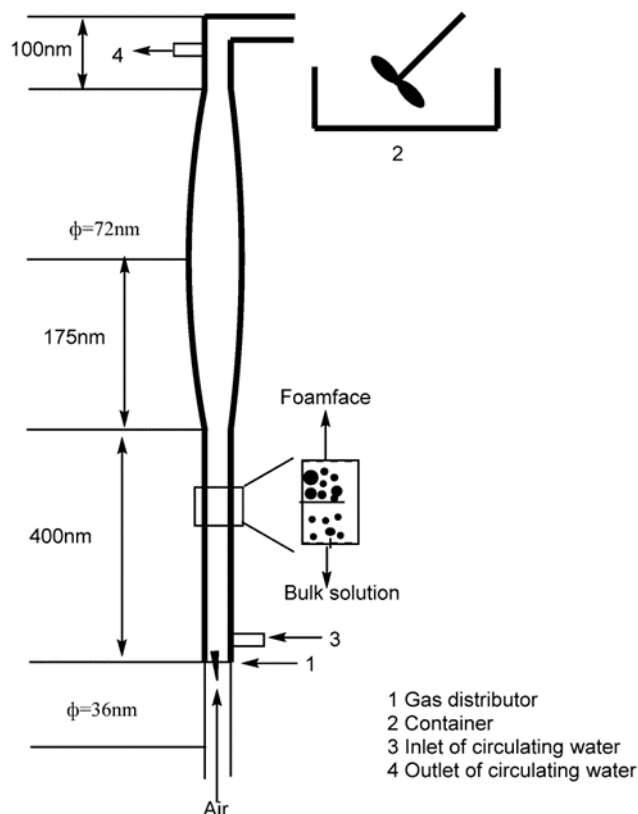


Рис. 5. Експериментальна установка пінного фракціонування [518].

Аналіз ЛРС, яка містить сапоніни. Наявність сапонінів в лікарській рослинній сировині можна встановити за допомогою якісних реакцій, які проводять безпосередньо з сировиною або з водним витягом з неї (табл. 5).

Загальних методів кількісного визначення сапонінів в лікарській рослинній сировині не існує.

Для кількісного визначення сапонінів у рослинній сировині використовують методи, засновані на використанні біологічних та фізичних властивостей сапонінів, тобто визначення гемолітичного, рибного індексів та пінного числа, а також хімічні методи [517].

Таблиця 5. Якісні реакції сапонінів

№	Реактив	Забарвлення
1	H ₂ SO ₄	Жовте → червоно-фіолетове
2	Лібермана-Бурхарда (оцтовий ангідрид, H ₂ SO ₄ конц., хлороформ	На межі шарів червоне кільце → фіолетове → смарагдово-зелене
3	Формальдегід, H ₂ SO ₄ конц.	Жовте → малинове
4	Лафона (H ₂ SO ₄ конц., солі Cu ²⁺ , Fe ²⁺ , t ⁰ C	Синьо-зелене
5	Сальковського (H ₂ SO ₄ конц., хлороформ)	Нижній шар забарвлений у помаранчевий колір
6	Розчини Sb (III), Sb (V) хлоридів у хлороформі	Червоне → фіолетове
7	Санье (ванілін, H ₂ SO ₄ конц., t ⁰ C	Тритерпенові – червоне, стероїдні – жовте
8	Ерліха (n-диметиламінобензальдегід, HCl)	Фуростанолові – рожеве
9	Кислота хлорсульфонова	β-амірин – коричневе, фіолетове; кислота бетулінова – блакитне

Окрім вищевказаних аналітичних методів, для ідентифікації та кількісного аналізу сапонінів використовують спектрофотометрію, тонкошарову хроматографію (TLC), вискоефективну рідинну хроматографію (HPLC), капілярний зонний електрофорез (CE), спектроскопію у ближньому інфрачервоному діапазоні (NIRS), методи QAMS (quantitative method by single marker), засновані на використанні єдиної маркерної сполуки для кількісного аналізу багатокомпонентних лікарських препаратів, рослинних екстрактів, ультра вискоефективну рідинну хроматографію (UPLC), імунологічний аналіз, інфрачервону спектроскопію та метаболоміку. При аналізі сапонінів метаболомічні методи в основному поєднуються з масспектрофотометричними методами, рідинною хроматографією, газовою хроматографією та ЯМР-спектроскопією. ЯМР-спектроскопія надає цінні відомості про характеристики метаболітів складних рослинних екстрактів і має такі переваги, як велика швидкість виявлення, легка абсолютна кількісна оцінка та чітка ідентифікація

сполуки; ці позитивні властивості роблять метод придатним методом для аналізу великих кількостей метаболітів [517, 518].

Приготування рослинних екстрактів плодів Момордики харанції. Для виготовлення екстракту плоди *Momordica charantia* сушать при кімнатній температурі, подрібнюють млином та зберігають при 5°C до подальшого аналізу. Фруктовий порошок екстрагують розчинниками (етанолом і метанолом) методом Сокслета. Розчинники випарюють на роторному випарнику при 40-50°C. З кінцевим виходом 3,2% і 3,6% для етанольного і метанольного екстрактів, відповідно [519].

У роботі [520] порошок сушених фруктів мацерували петролейним ефіром для видалення жирних речовин. Вижимку вичерпно екстрагували етанолом (95%) методом мацерації. Етанольний екстракт концентрували на роторному випарнику при 10000 об/хв. Концентрований екстракт послідовно фракціонували хлороформом, толуолом і етилацетатом. Усі фракції зберігали в герметичних контейнерах. Етанольний екстракт і фракції додатково піддавали попередньому фітохімічному скринінгу, щоб виявити різні вторинні метаболіти за стандартною процедурою.

Авторами дослідження [519] було помічено, що фракція толуолу містить більшу кількість флавоноїдів, які володіють антимікробною дією.

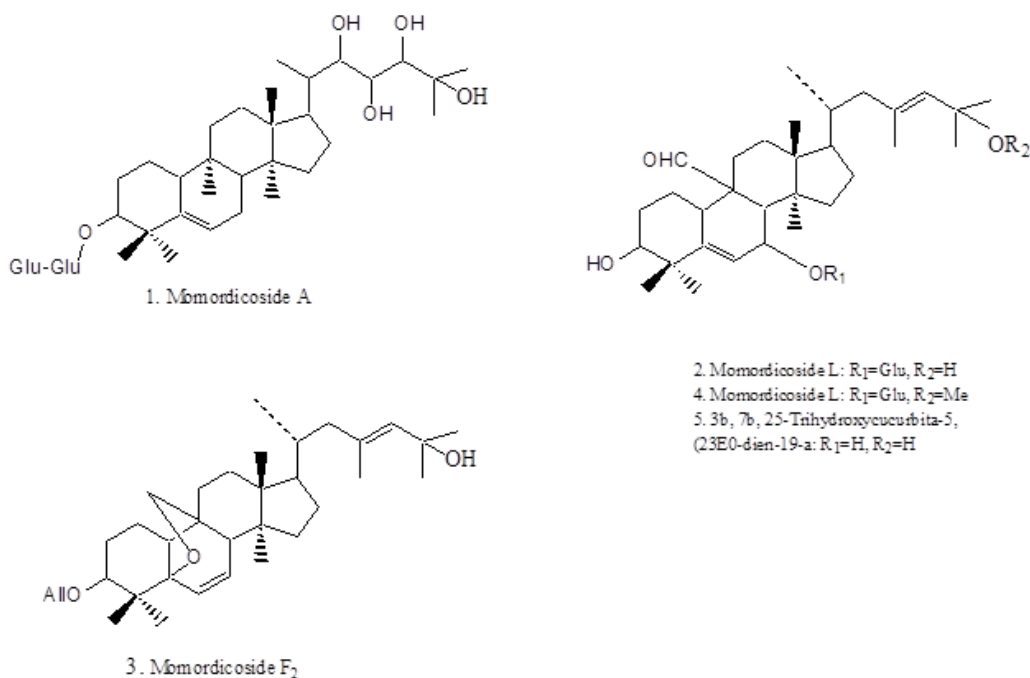
Попередній фітохімічний скринінг екстракту та всіх фракцій проводили за стандартною процедурою [520], яка виявила наявність різних хімічних компонентів, наведених у таблиці 6.

Таблиця 6. Фітохімічний аналіз екстракту плодів Момордики харантії [520]

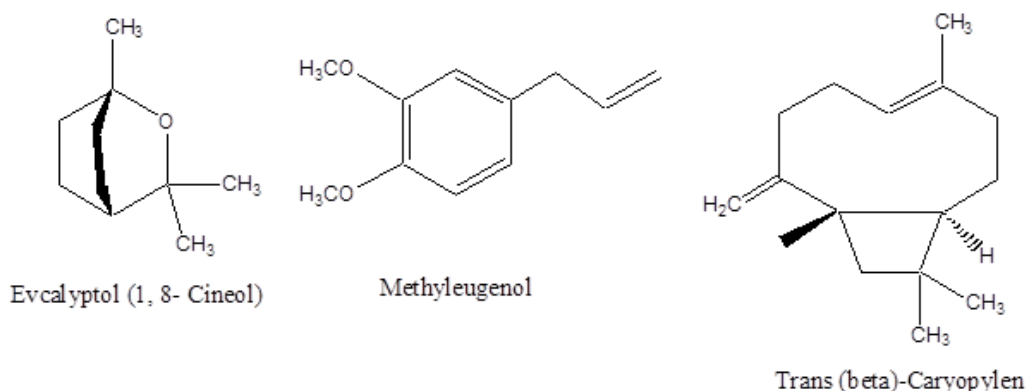
Тип тесту	Реактиви	Етанольний екстракт	Толуеновий екстракт
Флавоноїди	FeCl ₃	++	++
Полісахариди	Моліша	+	++
	Бенедикта	+	+
Білки	Біуретовий реактив	+	+
	Реактив Міллона	+	+
Амінокислоти	Нінгідринний реактив	–	–
Глікозиди	Реактив Легалля	++	++
	Бромна вода	+	++
Стероїдні сполуки	Реактив Салковського	++	+
	Реактив Лібермана-Бурхарда	++	+
Таніни	Желатину розчин	++	+
Фенольні сполуки	Ацетат плюмбуму	++	+
	Оцтова кислота	–	–
Жири	Фільтрувальний папір	–	–
Алкалоїди	Тест Хагерса	–	–
	Мурексидна проба	–	–
	Амонію ренікат	–	–

У роботі [521] розроблено простий і специфічний аналітичний метод для кількісного визначення п'яти тритерпеноїдів кукурбітанового типу, виділених із плодів *Momordica charantia*. Тритерпеноїди, присутні в плодах *Momordica charantia*, поділяють за допомогою розчину ацетонітрилу (0,1% оцтової кислоти)-води (0,1% оцтової кислоти)-метанолу (0,1% оцтової кислоти) зі швидкістю потоку 0,5 мл/хв. Розділення за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії проводили на колонці з оберненою фазою Phenomenex C18. Встановлено, що при використанні випарного детектору світлорозсіювання,

основні тритерпеноїди *Momordica charantia* можуть бути виявлені при концентрації 10 мкг/мл.



Авторами роботи [522] були ідентифіковані терпеноїди етанольного екстракту плодів Момордики харантії (Індонезія) за допомогою газової хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням (GC-MS). В етанольному екстракті були виявлені наступні компоненти: 2,4-пентадіол (23,61%), евкаліптол (1,8-цинеол) (20,41%), транс (бета)-каріопілен (10,07%), 3-децин-2-ол (9,54%), епіглобулол (7,82%), метилевгенол (7,15%), бета-селінен (5,80%), альфа-селінен (5,43%) і альфа-гумулен (5,29%).



Виготовлення рослинних екстрактів Джимнеми лісової. Екстракт *Gymnema sylvestre* виробляли з гомогенізованого у порошок листя, який замочували в водному розчині та у метанолі (1:10). Колби залишали і струшували щодня протягом 5 днів, після чого їх фільтрували за допомогою муслінової тканини.

Фільтрат випарювали до пастоподібного стану за допомогою лабораторної парової бані. Були отримані липкі темні напівтверді екстракти. Їх зважували та зберігали в стерильному контейнері в холодильнику при 4°C для подальшого використання [523].

У метанольному екстракті були виявлені стероїди, флавоноїди, іридоїди, кумарини, феноли, дубильні речовини, алкалоїди, сапоніни, терпеноїди. У водних екстрактах Джимнеми спостерігалися лише сапоніни (табл. 7). Наявність усіх цих сполук у рослинах відповідає за різні лікувальні властивості, такі як антиоксидантна, протимікробна, протизапальна та протипухлинна дія тощо.

Таблиця 7. Фітохімічний аналіз водного та метанольного екстракту Джимнеми лісової

№	Фітохімічні сполуки	Водний екстракт	Метанольний екстракт
1	Стероїдні сполуки	—	+
2	Флавоноїди	—	+
3	Кумарини	—	+
4	Феноли	—	+
5	Таніни	—	+
6	Алкалоїди	—	+
7	Сапоніни	+	+
8	Терпеноїди	—	+

У роботі [524] автори досліджували хлороформний, діетиловий та ацетоновий екстракт надземної та підземної частин рослини. Ідентифікація компонентів була проведена за допомогою газової хромато-мас-спектрометрії. Фітохімічний аналіз надземної та підземної частин рослини показав наявність 11 сполук у надземній частині та 24 сполук у підземній частині рослини. За вмістом найбільшими виявилися ейкозан (20,81% – надземна частина, 23,5% – підземна частина), олеїнова кислота (15,71% – підземна частина), стигмастерол (9,31% – надземна частина, 12,66% – підземна частина). У коренях і у надземній частині містилися ейкозан, бензохінолін, стигмастерін.

Приготування рослинних екстрактів Енікостеми прибережної. Екстракт Енікостеми прибережної виготовляли з висушеної на сонці рослини, яку

механічно подрібнювали, замочували в етиловому спирті та відстоювали. Спиртовий шар декантували через сім днів. Цю процедуру продовжували до повного екстрагування рослинного матеріалу етиловим спиртом. Отриманий таким чином етанольний екстракт переганяли і концентрували до отримання липкої маси [525], після чого його екстрагували петролейним ефіром, бутанолом і етилацетатом після перемішування з одним літром води. Ці екстракти концентрували при зниженому тиску.

Отримані фракції розділяли за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи оксид алюмінію, насичений петролейним ефіром. Елюювання проводили за допомогою техніки градієнтного елюювання. У результаті були виділені лютеолін та α -аміріну ацетат, структура яких підтверджена даними ІЧ, ЯМР та МС.

Таблиця 8 . Попередній фітохімічний скринінг екстрактів *E. littorale* [525]

№	Тести	Етанольний екстракт	Петролейний екстракт	Етилацетатний екстракт	Бутанольний екстракт
1	Алкалоїди	+	+	+	+
2	Вуглеводи	+	+	+	+
3	Флавоноїди	+	—	+	+
4	Тритерпеноїди	+	+	+	+
5	Білки	—	—	—	—
6	Смоли	—	—	—	—
7	Сапоніни	—	—	—	—
8	Стероїди	+	—	—	+
9	Дубильні речовини	+	—	—	+
10	Крохмаль	—	—	—	—
11	Глікозиди	+	+	+	+

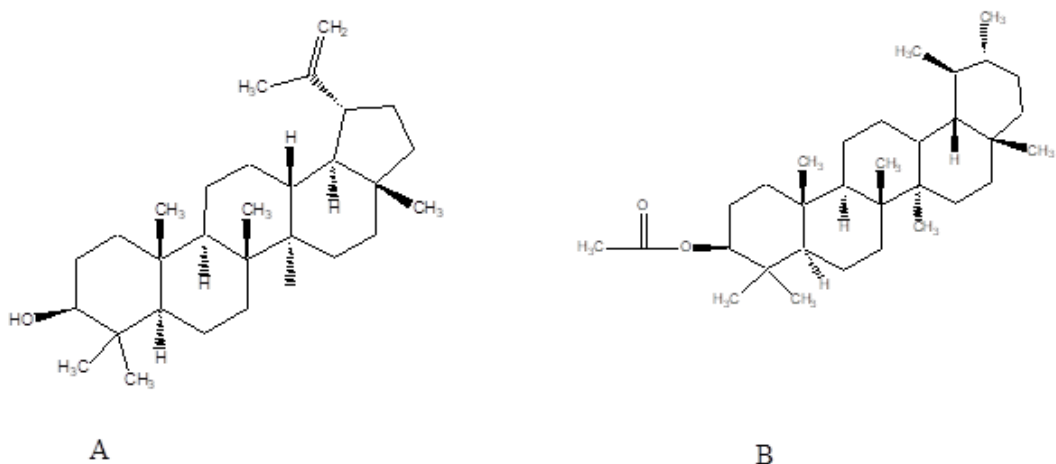


Рис. 6. Структура лутеоліну (А) та α -амірину ацетату (В), виділених з *Enicostemma littorale*

У роботі [526] в якості екстрагенту використовували воду. Тонкий порошок з розміром частинок 40–60 меш замочували в трикратній кількості води на 2 години, а потім кип'ятили 30 хвилин. Три такі екстракції проводили з кожної партії. Залишок видаляли фільтруванням, а водорозчинний фільтрат об'єднували та випарювали. Було встановлено, що вихід сухого екстракту *Enicostemma littorale* становить 28%. З водного екстракту за допомогою колонкової хроматографії було виділено секоїридоїдний глікозид – свертіамарин (рис. 7). Виділення та характеристику свертіамарину з *E. littorale* проводили шляхом реєстрації температури плавлення та УФ-спектрометрії зі стандартним зразком свертіамарину (рис. 7).

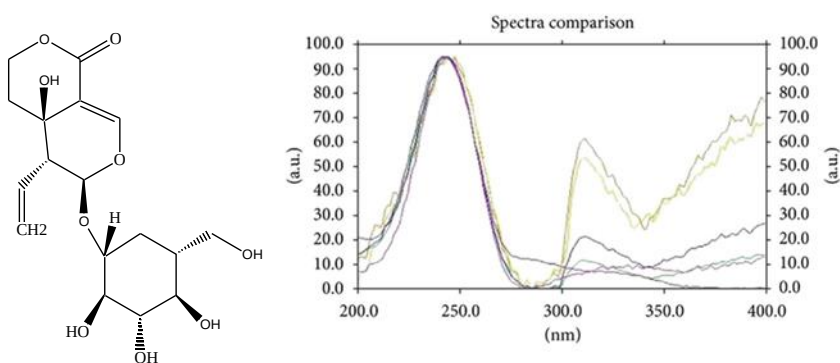


Рис. 7 - Хімічна структура свертіамарину. Накладення ультрафіолетового спектру поглинання свертіамарину, виділеного в лабораторії, та еталонного стандарту (λ max: 240–245 nm).

Висновки. У роботі розглянуто проблему лікування цукрового діабету, класифікацію та механізм дії гіпоглікемічних засобів. Наведено маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку протидіабетичних лікарських засобів. Представлено огляд рослинних гіпоглікемічних препаратів, механізм антидіабетичної активності фітопрепаратів та аналіз лікарської рослинної сировини, яка має антидіабетичну активність.