

ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК: 615.014.21

На правах рукописи

РАХИМОВА МАЛИКА ХАЛИМОВНА

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ
АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО СБОРА**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук по специальности
14.04.01 – Технология получения лекарств

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук
Мусозода Сафол Мирахмад

Душанбе–2023

Оглавление

	Стр.
Список сокращений и условных обозначений	5
Введение	7
Общая характеристика работы	9
Глава 1. Лекарственные препараты антидиабетического действия (обзор литературы)	16
1.1. Сахарный диабет - глобальная медико-социальная проблема.....	16
1.2. Анализ рынка лекарственных средств, применяемых в терапии сахарного диабета в Таджикистане.....	22
1.3. Лекарственные растения, применяемые в терапии сахарного диабета.....	28
Глава 2. Обоснование общей концепции разработки лекарственного сбора и методов его исследования	37
2.1. Выбор общей методологии исследования	37
2.2. Объекты исследования	38
2.3. Методы исследования	40
2.3.1. Фармакогностические и фармако-технологические методы исследования.....	40
2.3.2. Физико-химические методы исследования	47
2.3.3. Биологические методы исследования	54
Глава 3. Экспериментальное обоснование состава и технологии антидиабетического сбора	55
3.1. Обоснование состава сбора	55
3.2. Выбор оптимального соотношения компонентов состава сбора....	56
3.3. Основные технологические свойства растительного сырья сбора...	60
3.3.1. Исследование технологических свойств лекарственных растений, входящих в состав сбора.....	60
3.4. Разработка технологии сбора.....	70

3.4.1. Исследование влияния фармацевтических факторов на водные извлечения сбора.....	70
3.5. Разработка технологического процесса производства антидиабетического сбора.....	78
Глава 4. Физико-химические исследования и разработка методики стандартизации антидиабетического сбора.....	82
4.1. Определение показателей качества сбора	82
4.2. Исследование биологически активных веществ сбора.....	85
4.2.1. Определение в сборе экстрактивных веществ.....	85
4.2.2. Идентификация биологически активных веществ сбора.....	86
4.2.2.1. Идентификация флавоноидов	87
4.2.2.2. Идентификация инулина и фруктозы.....	88
4.3. Количественное определение суммы флавоноидов.....	89
4.4. Определение количества полисахаридов (фруктозанов и фруктозы).....	91
4.5. Исследование макро- и микроэлементного состава сбора.....	95
4.6. Микробиологические исследования.....	97
4.7. Исследование стабильности сбора в процессе хранения.....	98
Глава 5 Исследование биологической безвредности и специфической активности антидиабетического сбора	102
5.1. Исследование биологической безвредности сбора	102
5.1.1. Исследование острой токсичности антидиабетического сбора.....	102
5.1.2. Исследование хронической токсичности антидиабетического сбора.....	106
5.2. Исследование эффективности антидиабетического сбора на модели аллоксанового диабета у крыс.....	117
5.3. Исследование антигипергликемического действия антидиабетического сбора на модели дексаметазонового диабета у крыс.....	121

Глава 6. Обсуждение полученных результатов	130
Выводы.....	146
Рекомендации по практическому использованию результатов.....	148
Список литературы.....	149
Публикации по теме диссертации.....	168
Приложения	172

Список сокращений и условных обозначений

АДС	– антидиабетический сбор
АТХ	– анатомо-терапевтическо-химическая классификация
БАВ	– биологически активные вещества
ВБТТГ	– внутрибрюшинный тест толерантности к глюкозе
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ГФ	– Государственная Фармакопея
ГФУ	– Государственная Фармакопея Украины
ИК	– интактный контроль
КМ	– коэффициент массы
КП	– контрольная патология
ЛПВП	–Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	–Липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	–Липопротеины очень низкой плотности
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛС	– лекарственное средство
МЗ и	– Министерство здравоохранения и социальной защиты населения
СЗНРТ	Республики Таджикистан
МНН	– Международное непатентованное наименование
ОФС	– общая фармакопейная статья
ОЭФ	– Организация и экономика фармации
ПДЛС	– противодиабетических лекарственных средств
ПССЛС	– пероральные сахароснижающие лекарственные средства
ПССП	– пероральные сахароснижающие препараты
СД	– сахарный диабет
СО	–стандартные образцы
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТНУ	– Таджикский национальный университет
УЭФ	– Управление и экономика фармации

- ФС – Фармакопейная статья
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭКГ – Электрокардиограмма

Введение

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет (СД) является одной из актуальных медико-социальных проблем во всех странах мира. Несмотря на существенные достижения в диагностике и лечении СД, на сегодняшний день по последним данным, опубликованным в Диабетическом атласе Международной Федерации Диабета (IDF), 537 млн. человек в мире живут с СД. Ежегодно количество больных увеличивается на 5-7% и по прогнозу экспертов к 2045 году данный показатель достигнет 783 млн [IDF 2021]. В Таджикистане за последний год официальное число больных СД достигло свыше 48 000 человек. В XXI веке СД занимает третье место среди главных причин смертности населения большинства стран мира после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Наиболее распространенными осложнениями СД являются поражения нервной системы, сердечно-сосудистой системы, диабетические нефропатии, диабетические ретинопатии, поражения кожи, поражения костно-мышечной системы и иммунной системы [Shi Y, 2017; Дедов И. И., 2020].

Использование сборов лекарственных растений в комплексной терапии СД является рациональным, патогенетически обоснованным и способствует решению определенных задач, таких как снижение дозы антидиабетических средств, уменьшение побочных действий, усиление чувствительности к инсулину тканей-мишеней, стимулирование регенерационных процессов в β -клетках поджелудочной железы, увеличение неспецифической общей сопротивляемости организма [Пашинский В.Г., 1991; Балаболкин М.И., 2005; Ишанкулова Б.А., 2011; Корсун В.Ф.и соавт., 2019; Ruban O. A., 2020].

С учетом вышеизложенного, было разработано противодиабетическое средство растительного происхождения, в состав которого входят трава хвоща полевого, листья мелиссы лекарственной, корни цикория обыкновенного, корни девясила высокого, корни одуванчика лекарственного. [Флора Тадж. ССР, 1981; Ходжиматов М.,1989; Нуралиев Ю., 1989; Ишанкулова Б.А.и соавт., 2008].

Согласно научным литературным источникам, компоненты растительного сбора содержат флавоноиды, полисахариды, горечи и другие группы биологически активных веществ (БАВ), которые обладают гипогликемическим, антиоксидантным, диуретическим и иммуностропным свойствами и участвуют в регулировании обменных процессов при СД [Безчаснюк Е.М.и соавт., 2015].

В нетрадиционной медицине известно более 150 видов растений с сахароснижающими свойствами, однако наименования официальных антидиабетических средств на их основе ограничены [Соколов С.Я., 2000; Narhe S., 2018].

Следовательно, разработка научно–обоснованного состава и технологии растительного сбора для терапии СД является актуальной задачей.

Степень изученности научной темы. Традиционно в комплексной терапии больных СД, особенно на ранних этапах заболевания, в том числе при латентном СД, широко используют фитотерапевтические средства [Соколов С.Я., 2000; Балаболкин М.И., 2002]. Их преимуществами являются низкая токсичность, возможность длительного применения без существенных побочных явлений, широкий спектр фармакологической активности, экономическая доступность и простота производства [Ишанкулова Б.А.и соавт. 2011; Корсун В.Ф. и соавт. 2019].

Таким образом, исследуемая проблема является актуальной и направлена на расширение ассортимента лекарственных средств растительного происхождения для терапии СД.

Связь исследований с программами (проектами) научной тематики. Диссертационная работа выполнена инициативно во исполнение Послания Президента Республики Таджикистан, Лидера нации Эмомали Рахмона в Маджлиси Оли Республики Таджикистан от 22.12.2017 года.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Научно обоснованная разработка состава и технологии сбора антидиабетического действия и его стандартизация.

Задачи исследования. В соответствии с поставленной целью необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести анализ научных литературных источников и статистических данных о распространенности и медико-социальных проблемах, связанных с СД.
2. Исследовать фармацевтический рынок сахароснижающих лекарственных средств в Таджикистане.
3. Теоретически и экспериментально обосновать состав антидиабетического сбора (АДС) и исследовать фармако-технологические свойства лекарственной формы.
4. Провести физико-химическое исследование и стандартизацию сбора.
5. Экспериментально обосновать рациональную технологию лекарственной формы.
6. Определить показатели качества разработанного растительного сбора, установить условия хранения и срок годности.
7. Исследовать биологическую безвредность и специфическую антидиабетическую активность разработанной лекарственной формы.
8. Разработать нормативно-техническую документацию – фармакопейную статью и проект технологического регламента на АДС.

Объект исследования. Лекарственное растительное сырье (ЛРС) (трава хвоща полевого, листья мелиссы, корневища и корни девясила высокого, корень цикория обыкновенного и корень одуванчика лекарственного) и водные вытяжки указанных растений; модельные (сравнительные) составы сборов и водные вытяжки из них; АДС и водные вытяжки из него; данные Государственного реестра лекарственных средств (ЛС) и медицинских товаров, разрешенных к применению в Республике Таджикистан.

Предмет исследования. Разработка теоретически и экспериментально обоснованного состава и технологии комплексного растительного средства в форме сбора для использования в терапии СД; изучение фармако-технологических и биологических свойств лекарственной формы; разработка проекта Фармакопейной статьи (ФС) и обоснование критериев стабильности препарата; разработка технологического регламента АДС и его апробация в промышленных условиях, установление условий и сроков хранения, изучение специфической антидиабетической активности исследуемой лекарственной формы.

Научная новизна исследования. Впервые был обоснован состав и оптимальное соотношение компонентов АДС на основании результатов фармако – технологических, физико-химических, и биологических исследований лекарственной формы, состоящей из пяти видов растительного сырья: трава хвоща полевого, листья Melissa лекарственной, корневища и корни девясила высокого, корни цикория обыкновенного и корни одуванчика лекарственного.

Впервые исследовано антидиабетическое действие разработанной лекарственной формы в экспериментальном аллоксановом диабете, а также исследовано антигипергликемическое действие лекарственной формы на модели дексаметазонового диабета. Показано, что исследуемая лекарственная форма обладает способностью резко снижать уровень глюкозы в крови экспериментальных животных, способствует восстановлению нарушений функции поджелудочной железы, предупреждая развитие СД.

Впервые нами разработана технология изготовления АДС в промышленных условиях, которая состоит из пяти последовательных стадий.

Впервые предложены методики идентификации и количественного определения действующих веществ в составе разработанной лекарственной формы.

Установлены оптимальные условия хранения лекарственной формы, а также ее стабильность в течение предполагаемого срока хранения.

Биологическими исследованиями определена безвредность АДС. Установлено, что разработанный АДС относится к VI классу токсичности – относительно безвредные вещества ($LD_{50} > 15$ мл/кг).

Новизна исследований защищена малым патентом Республики Таджикистан № ТЈ1138 «Антидиабетический сбор» от 22.02.2021.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования заключается в исследовании фармако–технологических и физико– химических свойств АДС, а также может служить теоретической базой для создания и исследования новых антидиабетических лекарственных растительных средств.

На основании комплексных фармако-технологических, физико-химических и биологических исследований обоснован состав и разработана технология АДС, разработаны технологическая схема, проект технологического регламента на производство АДС. Разработан и утвержден проект фармакопейной статьи статья ФС МЗ и СЗНРТ 23-00-02-22 «Антидиабетический сбор». Разработан технологический регламент производства лекарственного растительного сбора апробирован в промышленных условиях на базе ООО «АПИТЕК - А» (акт апробации №01/н от 12.04.2021 г.) и ООО «Тиб барои Шумо» (акт апробации от 05.05.2021 г.). Установлено, что разработанная технология в промышленных условиях полностью воспроизводится и не вызывает затруднений. Фрагменты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Таджикского государственного медицинского университета (ТГМУ) имени Абуали ибни Сино. при изучении раздела «Сборы лекарственных растений» (акт внедрения в учебный процесс № 76 от 07.05.2021 г.) и фармакогнозии и ОЭФ при изучении раздела «Сырьё, содержащее полисахариды» (акт внедрения в учебный процесс № 75 от 07.05.2021 г.).

Положения, выносимые на защиту:

- результаты исследования фармако–технологических свойств компонентов сбора;

- результаты исследования физико–химических свойств компонентов сбора;
- результаты разработки состава и технологии АДС;
- результаты исследования стабильности АДС;
- результаты определения показателей качества сбора;
- результаты исследования биологической безвредности и специфической активности антидиабетического сбора.

Степень достоверности результатов

При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование, имеющее действующие свидетельства о поверке. Методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (формуле и области исследования). Научные положения, изложенные в диссертационной работе, соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности по пунктам 1, 3, и 4 паспорта специальности «Технология получения лекарств».

Личный вклад соискателя ученой степени. Диссертационная работа является самостоятельной, завершенной научной работой, посвященной фармацевтической разработке научно обоснованного состава и технологии лекарственного сбора с антидиабетическим действием. Автором проведены информационный поиск по теме диссертационной работы и анализ первоисточников, систематизация современных научных работ по исследуемой проблематике; обобщены данные о современных антидиабетических препаратах растительного происхождения; проведены технологические и физико – химические исследования модельных образцов; систематизированы, проанализированы и статистически обработаны

результаты экспериментального исследования; разработаны методики качественного и количественного исследования лекарственной формы; разработан технологический регламент. Разработка методик определения качественного и количественного содержания действующих веществ в сборе проведена на базе кафедры фармацевтической технологии и фармакологии ТНУ (г. Душанбе), микробиологические исследования проведены на базе кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ТГМУ имени Абуали ибни Сино (г. Душанбе), фармакологические исследования проводились на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета (г. Харьков, Украина); проведены физико-химические и фармако-технологические исследования разработанной лекарственной формы. Полученные результаты физико-химических, фармако-технологических и биологических исследований диссертантом проанализированы, систематизированы и статистически обработаны.

Постановка цели и задач исследования, а также обсуждение результатов и обобщение выводов диссертационной работы осуществлены при участии научного руководителя и ученых, совместно с которыми проводились экспериментальные исследования и которые являются соавторами научных публикаций. Из научных трудов, опубликованных в соавторстве, в диссертации приведены те положения, разработки и рекомендации, которые являются результатом личных исследований автора. Личный вклад автора указывается по тексту диссертации, а также в списке публикаций.

Апробация и реализация результатов диссертации.

Результаты диссертационной работы обсуждались на республиканской научно-теоретической конференции, посвященной «5500-летию древнего Саразма», «700-летию выдающегося таджикского поэта Камола Худжанди» и «20-летию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)» (Душанбе, 20-27 апреля 2020 года); XXVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство»

(2020), Республиканской научно-теоретической конференции, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан, 110-летию со дня рождения Народного поэта Таджикистана, Героя Таджикистана Мирзо Турсунзаде, 110 - летию со дня рождения Народного писателя Таджикистана Сотима Улугзода и «Двадцатилетию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)» (Душанбе, 20-27 апреля 2021 года); II международной научно-практической конференции на тему «Современные проблемы химии, применение и их перспективы», посвященной 60-летию кафедры органической химии и памяти д.х.н., профессора Холикова Ш. Х. (Душанбе, 14-15 мая 2021г.); Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в области фармацевтической технологии» (г. Харьков, 13 октября 2021 г.), республиканской научно-теоретической конференции преподавателей, сотрудников НИИ ТНУ посвящённой «Годам развития промышленности (2022-2026)» и «Чествованию Мавлоно Джалолиддина Балхи» (20-27 апреля 2022 г.), республиканской научно-практической конференции «Флора Таджикистана – источник для разработки и применения лекарственных средств». Душанбе -2022.

Апробация диссертационной работы состоялась на Ученом совете фармацевтического факультета ТНУ (протокол № 01 от 10.01.2023 г.).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 13 научных трудов, из них 5–в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 8 тезисов докладов на научно–практических конференциях, получен один малый патент Республики Таджикистан на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 181 страницах компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы материал и методов исследования, трех глав экспериментальных исследований, обсуждения результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов, списка

литературы (170 источника, в том числе 139 на русском языке и 31 на иностранном). Работа иллюстрирована 13 рисунками и 52 таблицами.

Глава 1. Лекарственные препараты антидиабетического действия (обзор литературы)

1.1. Сахарный диабет - глобальная медико-социальная проблема

Согласно последним данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation) по состоянию на декабрь 2021 года во всем мире 537 миллионов человек страдают от СД. По прогнозам к 2045 их количество почти удвоится и составит 783 миллиона человек [153].

СД приобрел характер неинфекционной эпидемии, которая связана с масштабом распространения заболевания, его хроническим течением, высокой инвалидизацией пациентов и необходимостью создания специализированной медицинской помощи. И, признавая актуальность проблемы, Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций (ООН) в 2006 г. приняла Резолюцию для объединения усилий всех стран в борьбе с СД (20.12.2006 № 61/225) [105].

Глобальная распространенность СД составляет 10,5% взрослого населения мира и, согласно прогнозам, к 2045 году увеличится до 12,3%. Ожидаемый рост предполагается из-за старения населения. Потому наибольшее увеличение произойдет в странах со средним уровнем дохода из-за их стареющей популяции. С другой стороны, предполагается, что рост числа людей с СД к 2045 году произойдет и в странах с низким и средним уровнем дохода, за счет общего роста населения. При рассмотрении возрастного ценза больных СД установлено, что самая низкая распространенность наблюдается среди взрослых в возрасте 20-24 лет (2,2% в 2021 году), а среди пожелых – в возрасте 75-79 лет (24,0%). Старение населения мира приведет к увеличению доли больных СД в возрасте до 60 лет. Анализируя гендерное распределение, установили, что распространенность СД у женщин немного ниже, чем у мужчин (10,2% и 10,8% соответственно). В 2021 г. число мужчин с СД в мире больше на 17,7 миллионов превысило число женщин с СД [153].

Наибольшее количество взрослых с СД проживают в Китае, Индии и Пакистане, но не обязательно эти страны имеют наибольшую распространенность СД. Наибольшая распространенность СД в разрезе государств характерна для Пакистана (30,8%), Французской Полинезии (25,2%) и Кувейта (24,9%).

Существует большая проблема недиагностированного СД. Так, в 2021 году, почти каждый второй взрослый, живущий с СД, не знает о своём заболевании. Очень важным является раннее выявление СД для предотвращения или задержки развития осложнения и, как следствие, преждевременной смерти. Люди с несвоевременно выявленным СД, вероятно, будут больше нуждаться в медицинских услугах из-за осложнений диабета, что добавит нагрузку на систему здравоохранения [148].

Во всем мире 87,5% всех недиагностированных случаев СД находятся в странах с низким и средним уровнем дохода, при этом страны с низким уровнем дохода имеют самый большой процент недиагностированного СД (50,5%). Однако даже в странах с высоким уровнем дохода почти треть (28,8%) людей с СД не знают о своем диагнозе.

СД 1 типа является наиболее распространенной формой диабета у детей и подростков. Число новых случаев СД 1 типа увеличивается ежегодно из-за повышения заболеваемости во многих странах и сокращения смертности. Оценивается, что в мире детей и подростков моложе 20 лет, имеющих СД 1 типа, насчитывается 1211900. Предполагается, что ежегодно СД диагностируется у около 108200 детей и подростков до 15 лет [153].

Но СД 2 типа становится все более распространенным у детей и подростков и, соответственно, влияет на системы здравоохранения, увеличивая общие расходы на это заболевание. Частота СД 2 типа чрезвычайно низкая среди детей препубертатного периода, но постепенно возрастает в период полового созревания, вероятно, из-за гормональных изменений и резистентности инсулина [144, 146].

Основные факторы риска СД 2 типа включают в себя: избыточный вес/ожирение, нездоровые привычки, питание и физическая гиподинамия [17,22]. В 2016 году определили, что 216 миллионов детей имели избыточный вес, а еще 124 миллиона страдали ожирением [3,17]. Эпидемия ожирения экспоненциально выросла преимущественно в странах с низкими и средними доходами на Ближнем Востоке, в Северной и Южной Африке, Юго-Восточной Азии и в Тихоокеанском регионе. Поэтому Генеральная Ассамблея ООН призывает влиять на рост избыточного веса и ожирения в популяции проводя специальные мероприятия по продвижению здорового образа жизни [150].

По разным оценкам, 541 миллион человек, или 10,6% взрослых во всем мире, имеют нарушение толерантности к глюкозе (IGT), что возможно является предшественником «преддиабета». Прогнозируется, что к 2045 году это число увеличится до 730 миллионов взрослых.

Серьезность ситуации с СД также можно наблюдать среди беременных и рожениц. Так, в 2021 году 21,1 миллион (16,7%) рожениц имели гипергликемию во время беременности. Из них у 80,3% женщин это было связано с гестационным СД, 10,6% рожениц уже имели СД до беременности, а у 9,1% женщин во время беременности впервые был обнаружен СД. Распространенность гипергликемии во время беременности более характерна у беременных женщин в возрасте 45–49 лет и достигает до 42,3%, хотя в этой возрастной группе беременность наблюдается меньше [153, 167, 169].

У больных СД высокий риск развития сердечно-сосудистых, офтальмологических, нефропатических и невропатических заболеваний, последствия которых определяют качество жизни и преждевременную смерть.

Около 80% людей с СД живут в странах с низким и средним уровнем дохода, и отсутствие доступа к медицинской помощи и лекарств остается ключевым препятствием для успешного лечения и приводит к развитию острых / хронических осложнений и преждевременной смерти. Так, количество смертей из-за диабета в мире составляет 6,7 миллионов в год [153].

Но осложнение СД можно предупредить эффективным контролем гликемии. Известные исследования DCCT и EDC показали, что надлежащий контроль глюкозы в крови снижает риск развития глазных заболеваний на 76%; заболеваний почек – на 50%; нервные поражения – 60% [21,23].

Пандемия COVID-19 отразилась и на людях с СД. Во время первой волны у больных с СД вероятность госпитализации из-за COVID-19 была выше в 3,6 раза, нежели в общей популяции. Инфицирование и смертность от COVID-19 на 100 000 человек была выше в странах с высокой распространенностью СД [33,152, 169].

СД является тяжелым хроническим заболеванием, представляющим серьезную угрозу не только для здоровья и благополучия отдельных людей, но и для социально-экономического развития государств.

По оценке Международной диабетической федерации, в 2021 г. общезатраты на СД в мире составили 966 миллиардов долларов [1,153].

Опубликованный зарубежными авторами анализ данных 184 стран показывает, что существует значительное глобальное экономическое бремя СД и связанные с ним большие расходы, включая не только прямые затраты на медицинскую помощь и фармацевтическое обеспечение, но и, значительный процент (34,7%) косвенных расходов, таких как: отсутствие на работе по больничному листу, потеря трудоспособности; смертность и т.д. Особенно ухудшается финансовое положение в более бедных регионах мира [1, 143]. Европа занимает третье место в рейтинге регионов с наибольшими затратами на борьбу с СД (а именно, 161,4 млрд. долларов США), что соответствует 21,2% от общих глобальных расходов. Наибольшие затраты требуются для 60-69 летних пациентов (177,7 млрд долларов США) .

В связи с ростом количества людей с СД продолжают расти и затраты на терапию заболевания и его осложнений. Моделирование экономического бремени СД с использованием эпидемиологических и демографических данных, а также последних прогнозов валового внутреннего продукта 180 стран

показало, что глобальное экономическое бремя диабета увеличится с 1,3 триллиона долларов до 2,5 триллиона долларов в период 2015-2030 гг [3].

Данные международной аналитической группы Bridge подтверждают повышение затрат на здравоохранение в период 2021–2028 гг. Это обусловлено уровнем распространенности неинфекционных хронических заболеваний (в том числе, СД), развитием технологий, увеличением количества гериатрического населения [17].

Другой мета-анализ исследований, проведенных в Азии и Латинской Америке, показал, что ежегодные расходы на ЛС составляют от 15 до 500 тысяч долларов. Таким образом, СД – это дорогостоящее заболевание, особенно для стран с низким и средним уровнем доходов, и должен быть приоритетом для глобального общественного здравоохранения, стремящегося достичь универсального охвата здравоохранения [161].

Понимая губительные последствия СД, международные организации разрабатывают документы для принятия мер, направленных для смягчения последствий СД.

Так, в 2021 году была принята Резолюция ВОЗ «Снижение нагрузки неинфекционных заболеваний путем усиления профилактики СД и борьбы с ним» (WHA74 / A74), которая подчеркивает необходимость снижения бремени неинфекционных заболеваний за счет усиления профилактики СД и борьбы с ним. Именно профилактика осложнений, за счет контроля глюкозы в крови, широко признана эффективным способом уменьшения издержек на лечение СД. В Резолюции отмечается важность наличия в национальных стратегиях профилактики и лечения неинфекционных заболеваний, необходимых положений об охвате больных СД качественными основными медицинскими услугами. Рекомендовано расширить доступ к средствам лечения качественными, безопасными, эффективными и приемлемыми по цене медикаментами, в том числе инсулинами, пероральными противодиабетическими препаратами для всех больных СД в соответствии с национальными условиями и приоритетами [114].

Также в 2021 г., к 100 летию открытия инсулина, ВОЗ утвердила «Глобальный договор о диабете», предназначенный обеспечить активизацию действий по профилактике СД за счет мероприятий для снижения риска возникновения СД, который происходит в результате ожирения, нездорового питания и малой физической активности населения. Важнейшим направлением работы является расширение доступа к средствам диагностики СД и медикаментам в странах с низким и средним уровнем дохода [22].

В декабре 2020 г. экономическим советом СНГ утверждена «Программа сотрудничества государств – участников СНГ по профилактике и лечению СД на 2021–2025 гг.». В числе основных задач Программы – реализация положений Резолюции Генеральной Ассамблеи ООН от 20.12.2006 № 61/225 по проблеме СД, в которой содержится обращение ко всем странам о необходимости создания национальных программ. Сегодня продолжают внутригосударственные мероприятия по ратификации Соглашения; по принятию законодательных и иных нормативно-правовых актов, направленных на диагностику, лечение, для достижения максимального качества и продолжительности жизни пациентов с СД [151, 166].

Несмотря на развитие новых технологий в диабетологии достижение пациентами адекватного контроля гликемии остается проблемой во всем мире. До сих пор, значительная часть больных СД не получает стойкой компенсации [1, 22, 150, 163, 165].

Ситуация в развивающихся странах требует особого внимания, так как качество медицинской помощи в основном неудовлетворительное и большинство пациентов не достигают целей лечения из-за отсутствия доступа или высокой стоимости медикаментов. Не предпринимаются достаточные меры по профилактике СД среди населения, включая информирование и создание благоприятных условий для понижения уровня рисков заболевания (здоровое питание, физическая активность). Стоимость диагностики и дефицит медицинского персонала создают значительные препятствия для выявления и лечения СД. Бремя, макро- и микрососудистых осложнений является очень

существенным, и оно ложится как на систему здравоохранения, так и на самого больного [22]

Кроме того, фармакотерапия СД 2 типа на сегодняшний день является чрезвычайно актуальной проблемой. Сложность схем лечения, безопасность и побочные эффекты имеющихся сахароснижающих препаратов побуждают к продолжению поиска новых ЛС, оптимальных схем их сочетания с традиционными препаратами. Высокая стоимость лекарств обуславливает острую социальную проблему, поскольку распространенность СД 2 типа особенно высока среди наиболее уязвимых слоев населения (в частности, пожилых людей), а ранние осложнения приводят к быстрой инвалидизации трудоспособных лиц.

Эффективное лечение СД с использованием соответствующих ЛС может потенциально предотвратить развитие осложнений и преждевременную смерти. Поэтому доступность недорогого эффективного лечения и доступность сахароснижающих препаратов имеет большое значение для повышения результатов лечения СД.

Доступность ЛС является обязательным условием универсального охвата услуг здравоохранения (Universal Health Coverage) [149]. Это одна из составляющих отлаженной системы здравоохранения и важная предпосылка получения лучших результатов для здоровья как отдельного пациента, так и населения в целом. В этой связи разработка эффективных и безопасных препаратов для лечения СД остается актуальной проблемой медицины и фармации.

1.2. Анализ рынка лекарственных средств, применяемых в терапии сахарного диабета в Таджикистане

Назначение гипогликемической терапии с применением пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) является основным способом лечения больных СД 2 типа [3]. Между тем, сегодня лекарственное обеспечение больных данным заболеванием в мире остается главной проблемой, решение

которой является неотложной задачей мировой медицины. Кроме того, люди, страдающие СД, входят в группу риска и быстро теряют трудоспособность, переходят на инвалидность и сталкиваются с преждевременной смертностью [17, 21, 31,42].

Особенно остро стоит вопрос лечения больных СД 1 типа, которое осуществляется за счет приема инсулина, на наличие которого влияют социально-экономические факторы на национальном уровне [31]. Исходя из этого, вопрос о наличии на фармацевтическом рынке сахароснижающих препаратов, в том числе и инсулина, а также их расширение ассортимента и доступность для большинства пациентов является актуальной задачей системы здравоохранения и защиты населения Республики Таджикистан [1].

Объектом исследования были научные источники, статистические данные, показатели цен, официальные сайты уполномоченных изданий относительно зарегистрированных лекарственных средств. Исследования проводили с использованием методов анализа, систематизации и обобщения, математико-статистических расчетов.

Основным официальным источником информации о разрешенных к применению в Республике Таджикистан сахароснижающих лекарственных средств является Государственный реестр лекарственных средств и медицинских товаров, а также статистические данные МЗ и СЗН РТ. Во время исследования установлено, что противодиабетические лекарственные средства, реализуемые через аптечную сеть в стране, сгруппированы следующим образом (рисунок 1.1).

С учетом составляющих предложенной маркетинговой классификации были проанализированы представленные на фармацевтическом рынке страны пероральные сахароснижающие лекарственные средства (ПССЛС) для лечения заболевания СД. Полученные результаты были статистически обработаны с помощью методов анализа и программы Microsoft Office Excel.

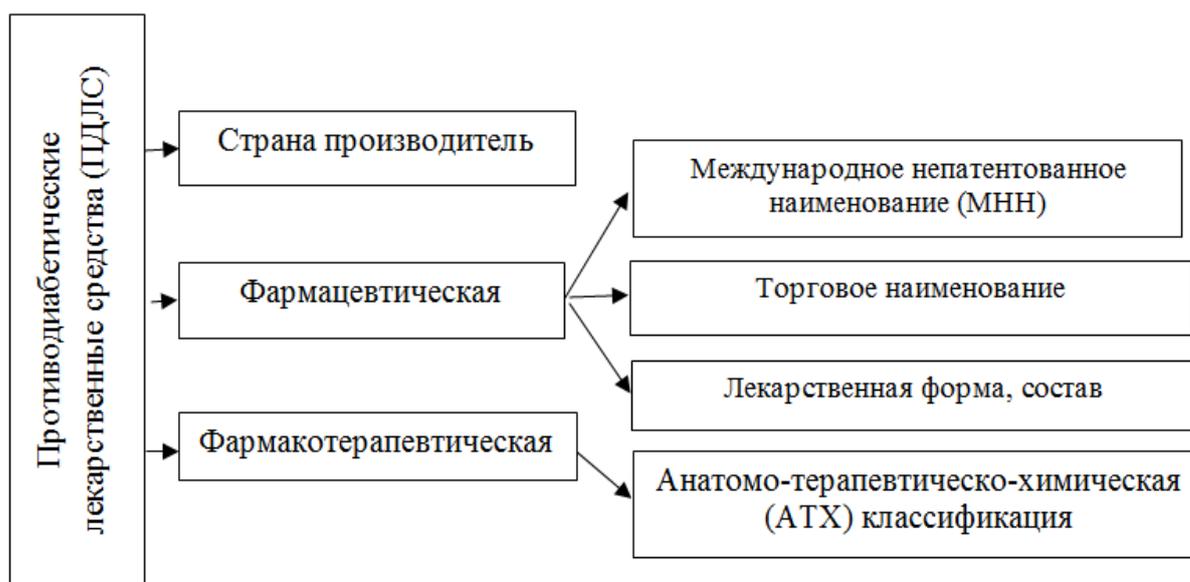


Рисунок 1.1. - Маркетинговая классификация противодиабетических лекарственных средств

Анализ данных о реализации ПССЛС показывает, что в 2019 г. на фармацевтическом рынке страны было зарегистрировано 70 торговых наименований ПССЛС с учетом лекарственных форм, дозировки и разновидностей стандартных упаковок, которые вошли в список действующего Государственного реестра ЛС страны, что составило 48 МНН.

Данные проведенного анализа свидетельствуют об импортозависимости фармацевтического рынка ПССП Таджикистана. Все ПССЛС поставляют исключительно иностранные производители (таблица 1.1).

Таблица 1.1 - Структура поставки пероральных сахароснижающих лекарственных средства зарубежными производителями в 2019 году

Страна-производитель	Количество МНН ПССЛС, ед.	Удельный вес, %
Индия	15	31,25
Пакистан	11	22,91
Украина	7	14,58
Беларусь	3	6,25
Германия	3	6,25

Продолжение таблицы 1.1

Великобритания	2	4,16
Италия	2	4,16
Россия	1	2,08
Грузия	1	2,08
Турция	1	2,08
Франция	1	2,08
Иран	1	2,08

Показатели таблицы 1.1 доказывают, что в 2019 году на рынок фармацевтической продукции страны поступили сахароснижающие лекарственные средства из 12 стран. Наибольший удельный вес поставок ПССЛС принадлежит Индии (31,25%), Пакистану (22,91%) и Украине (14,58 %), а наименьший – в равных долях принадлежит Турции, Франции и Ирану (по 2,08%).

Согласно системе анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации по состоянию на 01 марта 2021 г. на рынке фармацевтической продукции страны из вышеуказанных 70 синтетических ПССП (48 МНН) – 44,29 % (31 препарат) составили производные сульфаниламочевины А10ВВ; 30,0 % (21 препарат) – бигуаниды А10В; 22,85 % (16 препаратов) – комбинация гипогликемических препаратов А10ВD и по 1,43 % (по 1 препарату) составляют ингибиторы DPP-4 и тиазолидионы А10ВG (рисунок 1.2).

Результаты анализа говорят о том, что среди комбинированных препаратов на фармацевтическом рынке Таджикистана чаще всего встречается комбинация гликлазид с метформина гидрохлоридом и преимущественно встречается комбинация ситаглиптин с метформина гидрохлоридом. По количеству торговых наименований сахароснижающих средств, с учетом МНН, преобладали производные сульфаниламочевины, в состав которых входят препараты глибенкламид, гликлазид и глимепирид, а также группа бигуанидов,

которая представлена на рынке наибольшим количеством препарата метформина.

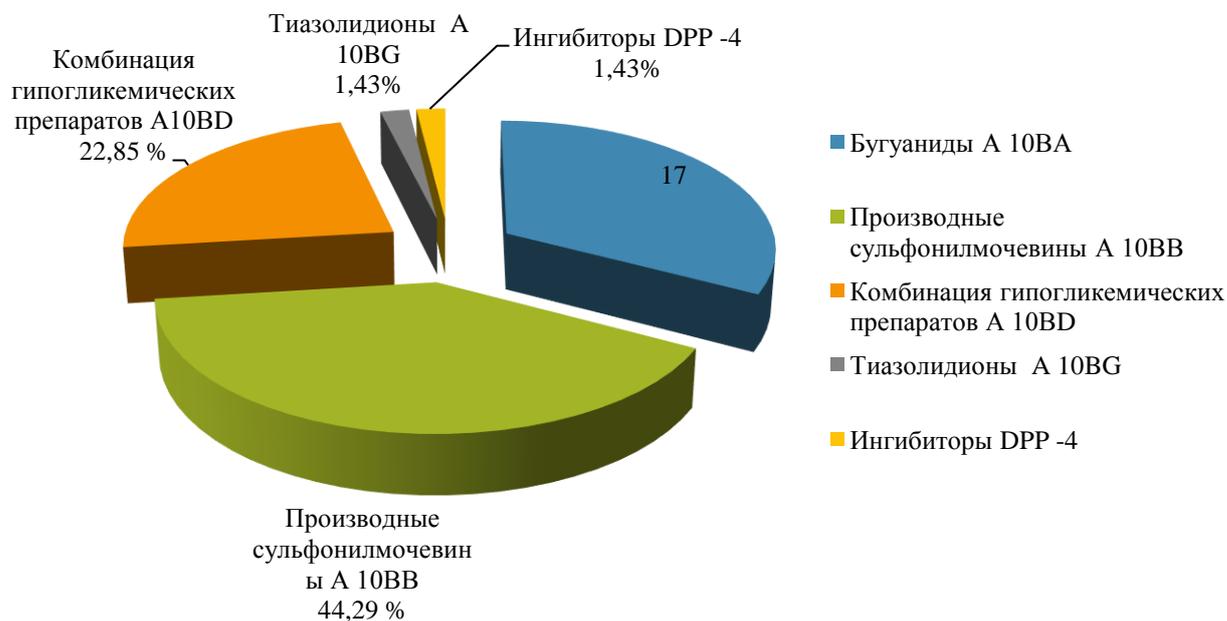


Рисунок 1.2. - Удельный вес пероральных сахароснижающих лекарственных средств в Республике Таджикистан согласно анатомо-терапевтической-химической классификации

Другие из перечисленных групп препараты представлены значительно меньшим количеством препаратов МНН (рисунок 1.3).

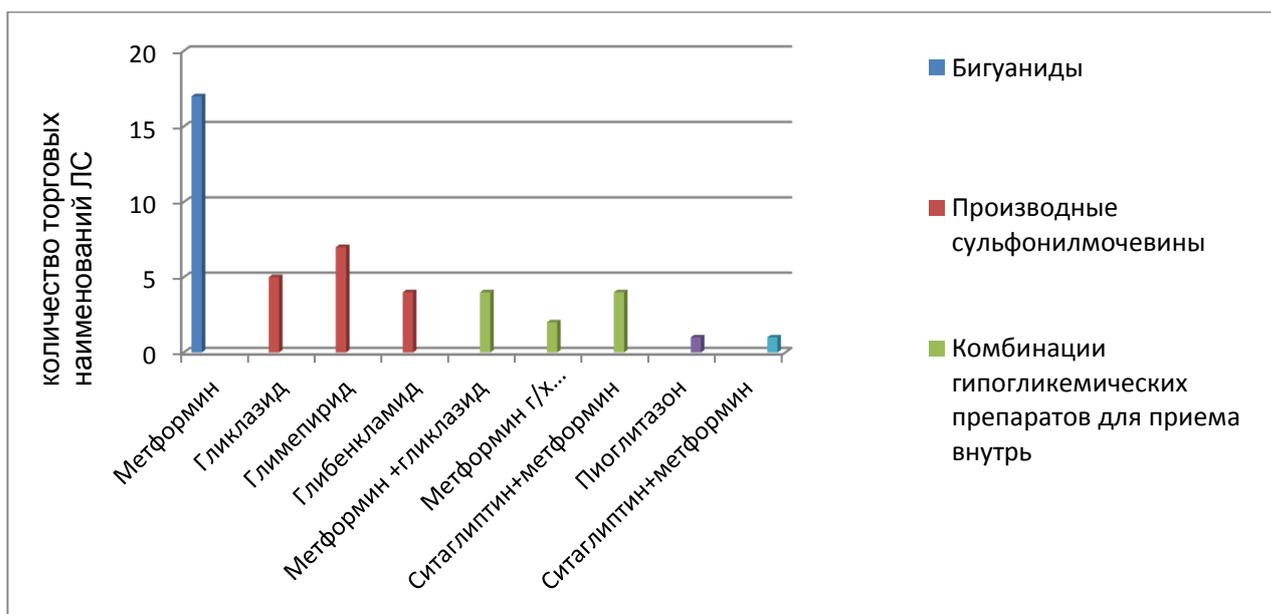


Рисунок 1.3 - Распределение препаратов пероральных сахароснижающих лекарственных средства по МНН

В терапии СД как 1 типа, так и 2 типа применяются препараты инсулина. Поэтому, в соответствии с АТХ-классификацией, препараты инсулина были разделены на несколько групп по их фармакологическому действию, скорости и продолжительности действия (таблица 1.2).

Таблица 1.2 - Классификация препаратов инсулина и аналогов по действию, представленных на фармацевтическом рынке Таджикистана

Вид инсулина	МНН	Торговое название, производитель (страна)	Форма выпуска		
			фл	к	ш/р
A10A B Инсулины быстрого действия для инъекций и их аналоги					
Короткого действия	A10AB01 I human генно- инженерный	Хумодар® Р 100Р, Индар, Украина	+	+	+
		Восулин Р Wockhardt Limited, Индия	+	+	-
A10AC Инсулины среднего действия для инъекций и их аналоги					
Среднего действия	A10AC01 Insulin human изофан генно- инженерный	Фармасулин® ННР, Фармак, Украина	+	+	-
		Хумодар® Б100Р, Индар, Украина	+	+	+
		Восулин Н Wockhardt Limited, Индия	+	+	-
A10A D Инсулины и их аналоги для инъекций: среднего или длительного действия в комбинации с инсулинами быстрого действия					
Комбинации Инсулинов не длительного действия и НПХ (Нейтральн ый протамин Хагедорна) - инсулинов*	A10AD01 I. Human дво- фазный генно- инженерный	Восулин 30/70 Wockhardt Limited, Индия	+	+	-
		Jusline 30/70, Gulfar Pharmaceutical Industries, Индия	+	+	-
		Хумодар® К25 100Р Индар, Украина	+	+	-

Примечание*: фл. – флаконы кт. - картриджные формы; ш / р - предварительно заполненные шприц-ручки

Согласно результатам проведенного анализа, применяются 8 наименований препаратов инсулина для инъекций в виде суспензий и раствора зарубежного производства. Показатели таблицы 1.2 говорят о том, что на

фармацевтическом рынке Таджикистана в основном представлены препараты, которые производятся преимущественно в виде флаконов (по 5 мл и 10 мл) и картриджей, в частности Фармасулин® Н НР, «Фармак» (Украина), Хумодар® Б100Р, «Индар» (Украина), Восулин Н «Wockhardt Limited» (Индия). В предварительно заполненных шприц-ручках выпускается только препарат Хумодар® Р100Р и Хумодар® Б100Р производства компании «Индар», Украина (А10АВ01 и А10АС01 Insulin human изофан генно-инженерный).

1.3. Лекарственные растительные средства, применяемые в терапии сахарного диабета

В современной медицине и фармации значение фитотерапии постоянно растет, что обусловлено незначительной токсичностью и биологической безопасностью для организма большинства растительных средств, а также специфическими особенностями их активности: значительной широтой терапевтического спектра, клинико–фармакологическим эффектом, комплексностью воздействия на разные механизмы патологического процесса, относительно редкими проявлениями аллергических и других негативных реакций, даже в условиях их длительного применения [5, 20,48,62].

Можно уверенно констатировать, что преимущество метода лечения медицинскими средствами растительного происхождения СД выражается в многостороннем положительном влиянии на организм больного, в частности полном отсутствии противопоказаний. Из чего следует, что применение лекарственных средств, изготовленных из растительного сырья предотвращает возникновение СД среди лиц, входящих в группу риска и страдающих от лишнего веса, атеросклерозам, хронического или острого панкреатитам, гипертонической болезни, рядом заболеваний эндокринной системы, ишемической болезни сердца, а также среди тех, кто длительное время применяет гормональные препараты, среди женщин репродуктивного возраста с осложненным течением беременности и др. [17,22,31,32].

Растения, применяемые для лечения диабета, являются представителями многих семейств: Лилейные (Liliaceae), Горечавковые (Gentianaceae), Лютиковые (Ranunculaceae), Рутовые (Rutaceae), Розоцветные (Rosales), Бобовые (Fabaceae), Зонтичные (Apiaceae), Хвощовые (Equisetum), Ореховые (Juglandaceae) и Гречишные (Polygonaceae) [49,90].

Проведенный анализ специальной литературы свидетельствует о том, что в природе насчитывается свыше 150 видов растений, обладающих гипогликемическими свойствами [5,10,20,51,56,66]. «Эти растения представители более 50 семейств, а выделенные активные вещества из них относятся к различным классам сложных химических соединений» [67].

Механизмы гипогликемического действия отдельных растений и фитопрепаратов еще недостаточно изучены. В общем, антидиабетическое действие растений обусловлено наличием в них БАВ: витаминов, ферментов, гормонов, алкалоидов, эфирных масел, фитонцидов и др. Сегодня ведется поиск и исследование новых БАВ, которые бы проявляли гипогликемическое действие [51, 69].

А. Н. Матковская и Т. Е. Трумпе (1991) выдвигают четыре гипотезы относительно механизма гипогликемического действия фитопрепаратов, а именно:

1. Растительные БАВ обогащают организм щелочными радикалами, а потому в слабощелочном растворе в присутствии $\text{Ca}(\text{OH})_2$ глюкоза преобразуется в фруктозу или маннозу и для ее усвоения инсулина не требуется.
2. Сахароснижающие растения содержат гуанидин, который является сильным основанием и действует подобно препаратам производных сульфонилмочовины.
3. Под влиянием фитопрепаратов усиливается восстановление β -клеток островков Лангерганса.
4. БАВ растений улучшают работу всей иммунной системы организма [80].

Принимая за основу известные фармакотерапевтические свойства, фитохимический состав, антидиабетические растения можно условно разделить на несколько групп (таблица 1.3) [72, 78, 80,81,82, 86].

Таблица 1.3 - Характеристика лекарственных растений по патогенетическому механизму фармакологического действия

Фармакотерапевтическое свойство	Растение
Растения иммуномодулирующего и адаптогенного действия	
Положительное действие связано с активацией регуляторных нейрогуморальных систем, стимуляцией обмена веществ в различных органах и системах. В педиатрии, учитывая силу и характер действия этих растений, предпочтение отдается элеутерококку.	Родиола розовая (<i>Rhodiola rosea</i>), элеутерококк колючий (<i>Eleutherococcus senticosus</i>), женьшень (<i>Panax</i>), заманиха высокая (<i>Oplopanax elatus</i>), лимонник китайский (<i>Schisandra chinensis</i>), левзея сафлоровидная (<i>Rhaponticum carthamoides</i>), аралия высокая (<i>Aralia elata</i>)
Растения, имеющие в своем составе инсулиноподобные или другие гормоноподобные вещества (фитогормоны)	
Содержат инулин, при гидролизе которого образуется фруктоза, для усвоения которой инсулин не нужен. В корнях осенней заготовки приведенных растений, содержание инулина составляет от 20 до 50% и даже больше. Все они, а также листья мать-и-мачехи используются при нарушениях функции поджелудочной железы, особенно популярны как противодиабетические средства. Элеутерококк колючий активизирует один из ключевых ферментов метаболизма глюкозы - гексокиназу, которая необходима для фосфорилирования глюкозы, после чего глюкоза может быть усвоена клетками.	Листья черники (<i>Vaccinium myrtillus</i>), крапива двудомная (<i>Urtica dioica</i>), девясил (<i>Inula</i>), корни лопуха большого (<i>Radices Arctii láppa</i>), одуванчик (<i>Taraxacum</i>), фасоль обыкновенная (<i>Phaseolus vulgaris</i>), клевер (<i>Trifólium</i>), семена льна посевного (<i>Linum usitatissimum</i>), корни солодки (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) и др.
Растения-регуляторы обмена веществ, «очистители» организма	
Регулируют обменные процессы в организме	Толокнянка (<i>Arctostaphylos</i>), зверобой (<i>Hypericum</i>), пырей (<i>Elytrigia</i>), подорожник (<i>Plantago</i>), лен (<i>Linum usitatissimum</i>) и др;

Продолжение таблицы 1.3

Растения, которые содержат в себе легкоусвояемые углеводы	
Фруктоза, которая содержится в этих растениях, для своего усвоения требует меньшее количество инсулина, а некоторые сахара усваиваются вообще без него. Это и обуславливает целесообразность их употребления вместо глюкозы при дефиците инсулина.	Земляника (Fragaria), кизил (Cornusmas), ежевика (Rubus), малина (Rubusidaeus), груша (Pyrus), виноград (Vitis) и др.
Растения, богатые на витамины, органические кислоты и другие БАВ	
Повышают защитные силы организма, способны регулировать обменные процессы, рекомендовано использовать в постоянном питании пациентов с СД 2 типа.	Шиповник (Rosa), брусника (Vaccinium vitis-idaea), рябина (Sorbus), смородина (Ribes) и др.
Растения, содержащие много микроэлементов, в частности цинк и хром	
Стимулируют синтез инсулина, активируют иммунные процессы и поддерживают в организме нормальную толерантность к глюкозе а также активируют транспорт глюкозы в клетки.	Бузина (Sambucus), лавр (Laurus), имбирь (Zingiber), кукуруза (Zea mays), шалфей (Salvia) и др.
Растения, способствующие усилению регенерации β-клеток островков Лангерганса благодаря содержанию антиоксидантов в растительном сырье	
Защищают инсулин от разрушения, улучшают транспортировку глюкозы в клетки, вовлекают ее в обменные процессы благодаря содержанию гуанидина в своем составе. Некоторые лекарственные растения, такие как липа, арника позволяют улучшить поставки кислорода в ткани.	Галега (Galega), зверобой (Hypericum), золототысячник (Centaurium), спорыш (Polygonum aviculare), орех грецкий (Juglans regia), черника (Vaccinium myrtillus), лен (Linum), лопух (Arctium), одуванчик (Taraxacum), цикорий (Cichorium), пырей (Elytrigia), девясил (Inula), толокнянка (Arctostaphylos), спорыш (Polygonum), липа (Tilia), земляника (Fragaria), лук (Allium), солодка (Glycyrrhiza), шиповник (Rosa).
Растения, обладающие мочегонным действием	
Способствуют выведению из организма избытка солей и глюкозы.	Зверобой (Hypericum), береза (Betula), почечный чай (Orthosiphon aristatus), хвощ полевой (Equisetum arvense), горец (Polygonum).

Полезное значение имеют огородные растения и крупные культуры, которые употребляются в пищу, такие как овес, кукуруза, фасоль, картофель, чеснок, тыква и др.[90]. Огородные и крупные культуры способствуют очищению организма в результате значительного содержания витаминов, минеральных веществ, органических кислот, а также фитогормонов [74,90].

Разделений на группы является условным, потому как из них можно отнести сразу к нескольким группам. Тем не менее, такое разделение позволяет более правильно комбинировать отдельные растения, учитывая их фармакотерапевтические свойства, что позволяет возмозможность совместно решать несколько задач в лечении больных СД при минимальной возмозможности осложнений токсического или аллергического характера [10,90].

Фитотерапия СД имеет большое значение. Существует множество факторов, которые благоприятно влияют на организм. Из этого следует, что при терапии СД 2 типа перспективным является использование лекарственных растений как терапии одним препаратом или в комбинации с синтетическими препаратами, что способствует влиянию на все звенья патогенетического процесса. Следовательно, не вызывая развития побочных эффектов, использование растительных препаратов во многих случаях позволяет снизить дозу синтетических препаратов [74, 82, 87 ,90].

Теоретический анализ литературы показывает, что в медицинской практике используют 150 видов лекарственных растений, которые обладают гипогликемическим эффектом. Следовательно, данные виды растения по своим ботаническим признакам принадлежат к более 50 семейств, а действующие вещества этих растений числятся к различным химическим соединениям [88,90,94,107].

Преимущество лекарственных средств растительного происхождения перед синтетическими препаратами, прежде всего, заключается в их нетоксичности. Они вызывают мягкий эффект, могут длительно использоваться без серьезных побочных эффектов, таких как аллергические реакции, а также хорошо комбинируют. Во время применения лекарственных растений с

инсулиноподобным действием отмечена стимуляция регенерации β -клеток инсулярного аппарата. При СД могут применять растительные средства в виде моно – и комплексных препаратов [90].

Течение СД и его профилактику можно облегчить, используя ЛС, нормализующие метаболизм углеводов и общий метаболизм, связанный с функцией поджелудочной железы. Данный вопрос продолжает оставаться актуальной задачей поиска новых эффективных средств для нормализации строения, метаболизма, функции клеток поджелудочной железы. К таким средствам относятся антиоксиданты природного происхождения, флавоноиды и другие производные гетероциклические соединения. Флавоноиды способны уменьшать проницаемость и ломкость кровеносных сосудов вследствие антиоксидантного эффекта, а также обладают спазмолитическим, противовоспалительным и мочегонным действием [51,72,73, 88,89,99,131].

Согласно литературным данным ряд флавоноидов оказывают гипогликемическую эффективность, способствуют выделению инсулина, а значит способствуют поступлению глюкозы в клетки организма [8,10, 13,16,19,69,72].

На фармацевтическом рынке Таджикистана существует только один официальный сбор лекарственных растений «Арфазетин», используемый для лечения и профилактики СД с 1986 года. В состав сбора «Арфазетин» входят 7 наименований ЛРС. Используется при терапии СД легкой и средней тяжести как самостоятельно, так и в сочетании с производными сульфаниламочевины и инсулиносодержащими препаратами.

Существует ещё один сбор под названием «Мирфазин», в состав которого входят 12 ЛРС. Сбор «Мирфазин» можно использовать как дополнительное гипогликемическое средство для терапии лёгкой формы СД. Можно использовать сбор самостоятельно.

За последние годы в Таджикистане учёными создан ряд эффективных АДС, таких как «Фитобет», «Юнибет», «Маранкхуч», «Чорбарг», применяемых

именно для эффективного лечения СД 2 типа и как вспомогательное средство во время терапии СД 1 типа [9,51,82, 101, 136,138,139].

Разнообразные условия почв и климата Таджикистана – низкие и высокие равнины, речные долины, высокие горные системы, большое количество солнечных дней в году - являются благоприятными условиями для развития и сохранения дикорастущих растений. Невзирая на незначительную площадь, в «Республике произрастает около 4500 видов высших растений, в то время как в Англии, на площади превосходящей в несколько раз Таджикистан, встречаются только 1500 видов» [131,135].

Следует отметить, что огромное количество произрастающих видов лекарственных растений флоры Таджикистана широко используют в народной медицине для лечения некоторых болезней. Вместе с тем, остается актуальной проблема в недостаточные использования лекарственных растений Таджикистана в официальной медицине из-за неизученности их химического состава и лечебных свойств [74, 81, 90,106, 112,128, 129,131].

Разумеется, «Республика Таджикистан имеет огромные запасы эфиромасличных и полифенолсодержащих лекарственных растений, они до сих пор остаются не изученными и не разработаны на их основе эффективные ЛС для лечения СД» [89, 131].

В связи с этим, поиск преимущественно эффективных лекарственных растений и разработка АДС на основе, а также исходя из опыта народных таджикских врачей, нами были выделены следующие растения: трава хвоща полевого (*Herba Equisetum ravense L.*), листья Melissa лекарственной (*Folia Melissa officinalis L.*), корневища и корни девясила высокого (*Rhizomata cum radicibus Inulae helenium L.*), корни цикория обыкновенного (*Radices cichorium intybus L.*), корни одуванчика лекарственного (*Radices Taraxacum officinale Wed.*), на основе которых и создан АДС [18, 71, 107].

Мелисса лекарственная, в состав которой входят витамины В и С, а также микроэлементы, такие как кальций, цинк, медь, марганец, селен и т.п., в качестве основной группы БАВ содержит эфирные масла (0,02-0,033%)

[5,65,131]. Кроме того, трава мелиссы имеет вяжущее, гипогликемическое и мочегонное свойство [16,56,78,131,159].

Хвощ полевой содержит флавоноиды (кемпферол, кверцетин, лютеолин, эквизетрин, изокверцитрин), сапонин эквизетонин (1 – 1,5 %), 0,031 % алкалоидов (эквизетин-полюстрин, никотин, диметилсульфон и др.), витамин С (около 30 – 190 мг%), от 5 до 26 мг% каротина. Исследования и эксперименты в отношении хвоща выявили гипогликемическое и противодиабетическое свойства [5,50,55, 72,77,131,159,161].

Корневища и корень девясила высокого включают полисахариды (инулин), сапонины, следы алкалоидов, витамин С и эфирные масла [89,131]. Содержание инулина до 40—45 %. Применяется для стимуляции поджелудочной железы и понижения уровня сахара в крови при лечении диабета 2 типа [5,20, 44, 49,76, 131].

Корни цикория обыкновенного –содержат 11 - 65% гликозидов, 0,3% жирных масел, 2–3% фруктозы, инулин, смолы, белки, дубильные вещества, пектины. Инулин содержащийся в данном растении имеет выраженный гипогликемический эффект у больных инсулиннезависимым СД 2 типа, а также сокращает неустойчивости уровня глюкозы в крови в течение суток. Именно из-за этого инулин цикория сегодня рассматривают в качестве средства при лечении СД 2 типа. Следовательно, корни этого растения рекомендуют для терапии при впервые выявленном диабете [5,6, 20,44,49, 65,66,71, 77, 92,131].

Корень одуванчика лекарственного принадлежит к инсулиноносным растениям. Одуванчик усиливает деятельность поджелудочной железы и увеличивает выделение инсулина, повышает пищеварение и обмен веществ. В корнях обнаружено до 24% инулина, а также тритерпеновые соединения, стерины [2,5,29,44,63, 65,78, 131].

Проведенный обзор источников литературы показал недостаточное количество официальных антидиабетических растительных средств на фармацевтическом рынке Таджикистана, в частности сбора лекарственных растений, что стали основанием для экспериментального исследования нового

антидиабетического сбора, в состав которого входит лекарственное растительное сырье: трава хвоща полевого (*Herba Equisetum ravense L.*), листья Melissa лекарственной (*Folia Melissa officinalis L.*), корневища и корни девясила высокого (*Rhizomata cum radicibus Inulae helenium L.*), корни цикория обыкновенного (*Radices cichorium intybus L.*), корни одуванчика лекарственного (*Radices Taraxacum officinale Wed.*).

Глава 2. Обоснование общей концепции разработки лекарственного сбора и методов его исследования

2.1. Выбор общей методологии исследования

Фармацевтический рынок Республики Таджикистан имеет недостаточный ассортимент лекарственных препаратов на основе фитокомпозиций, особенно лекарств для терапии СД.

Поэтому разработка новых препаратов растительного происхождения для фармации и медицины Таджикистана является актуальной.

Экспериментальные работы с целью выявления новых источников биологически активных субстанций для терапии СД целесообразно начинать с проведения патентного поиска и изучения данных литературы.

При разработке нового лекарственного растительного сбора антидиабетического действия были использованы лекарственные растения, широко распространенные в нашей республике.

Нами был составлен план проведения исследований:

- провести анализ научных литературных данных по выбору компонентов лекарственного растительного сбора;
- разработать научно обоснованный состав лекарственного сбора антидиабетического действия;
- разработать промышленную технологию лекарственного сбора антидиабетического действия в упаковке (в пакете полиэтиленовом, вложенном в пачки из картона);
- изучить физико-химические и технологические свойства разработанной лекарственной формы;
- выбрать и обосновать критерии качества сбора и методик их определения;
- определить сроки годности сбора;
- разработать проект ФС;

- разработать технологический регламент производства лекарственного сбора антидиабетического действия.

При изучении свойств разработанного лекарственного сбора применены общепринятые методы органолептических, технологических, физико-химических и микробиологических исследований, которые позволяют объективно оценивать их качество на основании полученных статистически обработанных результатов.

2.2. Объекты исследования

Объектами исследования были ЛРС, лекарственные сборы в упаковках и вспомогательное вещество – вода очищенная.

Сырье для составления сбора служили промышленные образцы.

Трава хвоща полевого ФС 2.5.0045.15 [23]. Небольшие фрагменты стеблей и ветвей, цвет серовато-зеленый, желтовато-зеленый с вкраплениями светло-желтого и коричневого цвета. Вкус немного кисловатый.

Листья Melissa лекарственной ФС 42.9645.98 [23]. Небольшие фрагменты стеблей, листьев, цветков и бутонов различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями размером до 7 мм. Запах невыраженный, ароматный, вкус водного извлечения немного горьковатый.

Корневища и корни девясила высокого ГФ XI изд., вып.2 стр 73 [25]. Фрагменты корней и корневищ размером до 7 мм. Цвет серовато-бурый, желтовато-белый, желтовато-серый. Вкус пряный, горьковатый.

Корни цикория обыкновенного. ТУ 10.89. 19-034-81930399-2017 Кусочки корней различной формы, продольно – морщинистые, плотные, хрупкие, видна желтая древесина в центре корня, окруженная серовато – белой корой, цвет сырья серовато – белый с вкраплениями темно – бурого и желтого цвета.

Корни одуванчика лекарственного ГФ XI изд., вып.2 стр 69 [25]. Небольшие фрагменты корней различной формы, размером до 7 мм. Цвет сырья серовато – белый с вкраплениями темно-бурого и желтого цвета, без запаха. Вкус сырья горьковатый со сладким привкусом.

Выбранное ЛРС российского производства вошли в лекарственный сбор антидиабетического действия.

Сбор антидиабетического действия – смесь кусочков разной формы серовато-зеленого цвета, которые проходят сквозь сито с отверстиями размером 10 мм. Запах сильно выраженный и ароматный, вкус пряный, специфический.

Сбор «Арфазетин» - 100 г сбора состоит из смеси измельченного лекарственного сырья растительного происхождения — побегов черники обыкновенной и корневищ и корней элеутерококка и плодов шиповника по 15%, створок плодов фасоли обыкновенной по 20%, травы хвоща, зверобоя и цветков ромашки по 10%; в бумажных пакетах по 35 или 50 г, в картонной пачке 1 пакет (производства ЗАО «Лектравы», Украина).

В ходе разработки данного ЛС использовали вспомогательные вещества:

- **вода очищенная** (ГФ XI вып. 2. стр. 183) – прозрачная жидкость, без цвета, без запаха и вкуса. рН от 5,0 до 7,0. Воду очищенную получают из питьевой воды методом дистилляции, с помощью ионообменников, обратного осмоса или другим методом.
- **спирт этиловый 96 %**– бесцветная прозрачная, летучая жидкость со спиртовым запахом и жгучим вкусом. Смешивается в разных соотношениях с водой, ацетоном, хлороформом, эфиром, и глицерином. Плотность 0,812-0,808, что соответствует содержанию спирта этилового 95-96 % (объемных).

Растворители. Квалификация ч.д.а. и х.ч. использовались для подготовки хроматографических систем, соотношение растворителей обозначенные цифрами, взяты в объемных единицах.

Качественное обнаружение проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в восходящем токе растворителей (ОФС.1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография» ГФ XIII) с применением пластинок «Silicagel 60» F254 фирмы Merck в системах: этилацетат, уксусная кислота, ледяная муравьиная кислота, безводная вода (100:11:11:26) (флаваноиды) и «Сорбфил-ПТСХ-АФ-Ф-УФ» (ТУ 4215-002-43636866-2007) в системах: изопропанол-вода (4:1).

Как стандартные образцы были использованы:

- **Гиперозид** (quercetin-3-d-galactoside, hyperoside) – производства Xian Tonking Biotecch Co LTD, КНР, кристаллический порошок с содержанием основного вещества не менее 97%;
- **Кверцетин** (quercetindi hydrate) – производства Xian Tonking Biotecch Co LTD, КНР, с основным веществом не менее 98%;
- **Лютеолин** (3',4', 5.7-tetrahydroxy flavone) – производства Xian Tonking Biotecch Co LTD, КНР, с основным веществом не менее 99%.
- **Инулин** производства Xian Tonking Biotecch Co LTD, КНР, бесцветные кристаллы или белый аморфный порошок, гигроскопичный.

2.3. Методы исследования

В ходе осуществления работы были использованы фармакогностические, фармако-технологические, физико-химические, технологические, фармакологические, микробиологические, математические методы исследования, которые позволяют оценивать использованные образцы исходных веществ и готовых лекарственных форм для проведения контроля качества образцов разработанной лекарственной формы, придерживаясь рекомендаций и методик, приведенных в ГФ XI изд., ГФ РФ XIII изд., и ГФУ [23,24,27,33,35,37].

Сведения о приборах

Нами была использована мерная посуда класса А. Лабораторных электронные весы OHAUS CORPORATIO NItem PA214C (США) - проводилось взвешивание. Спектрофотометр «LEN DB – G100» в кювете слоем в 10 мм. Инфундирный аппарат с электроподогревом АИ-3. Набор сит с размером отверстий 0,15 мм; 0,25 мм; 1 мм; 2 мм; 5 мм. Мельница роторно- ножевая РМ-250 и мельница центробежная МЦ-1.

2.3.1. Фармакогностические и фармако - технологические методы исследования

Потеря в массе после высушивания. Данные исследования выполнялись согласно ГФ XI изд., вып. 2 и ГФ РФ XIII изд., ОФС. 1.4.1.0021.15 [21,26]. Показатели утраты массы не должны превышать 14,0 % . Первоначально бюксы с крышкой подвергались высушиванию и взвешиванию, после чего в них помещали 3,0 г (с точностью до 0,01 г) исследуемого препарата. Для проведения высушивания использовался сушильный шкаф, температура в котором составляла 100-105 °С до постоянной массы. Через 120 минут выполнялось первичное взвешивание.

Для определения показателей потери в массе во время проведения высушивания (X) использовалась следующая формула:

$$X = \frac{(m - m_1) \times 100}{m_1}, \quad (2.1)$$

где: m – общая масса сырья перед началом проведения высушивания, г;

m₁ –общая маса сырья после проведения высушивания, г.

Конечный результат определили путем вычисления среднего значения между данными двух исследований, при этом разница между последними допустима в пределах 0,5 %.

Тяжелые металлы определяли по ГФ РФ XII изд., вып. 1 и ГФ РФ XIII изд., ОФС. 1.2.2.2. 0021.15 [23,25].

Изучение проводили согласно требованиям ГФУ 2 изд. [34].

Тяжелые металлы (п. 2.4.8, метод А). Не более 0,01% (100 ppm), если ЛРС предназначено для приготовления сборов.

Испытания по выявлению в составе тяжелых металлов проводили по следующей методике.

К 1,00 г мелко измельченного порошка АДС добавляли 1,0 мл H₂SO₄, производилось сжигание и прокаливание. Далее к образовавшемуся остатку добавляли 5,0 мл раствора уксуснокислого аммония плотностью 615 г/л, производилась фильтрация, промывание с 5 мл воды, после чего объем фильтрата доводили с использованием воды до уровня 100 мл. 12 мл приготовленного раствора должны были выдерживать испытание ряд

натяжелых металлов. В качестве эталона применялся стандартный раствор свинца ионов (1 ppm Pb) *Метод А*.

Исследуемый раствор. 12 мл исследуемого раствора, сравнительный раствор (стандартный эталон) перемешивали с 10 мл H₂O и 2 мл исследуемого раствора.

Для приготовления холостого раствора в 10 мл воды размешивали 2 мл исследуемого раствора. В каждом случае к раствору добавляли буферный раствор (с pH=3,5) Р в объеме 2,0 мл. Далее раствор медленно перемешивали, а затем добавляли к нему тиацетамидный реактив в объеме 1,2 мл. Испытание раствора производилось через 2 минуты.

Критерий пригодности системы: стандартный раствор (эталон) окрашивается в светло-коричневый цвет в отличие от холостого раствора.

Общая зола. Исследование проводили по ГФ XI изд., вып. 2 и ГФ РФ XIII изд., ОФС. 1.2.2.2, 0013.15 [23, 25]. Значение общей золы не должно превышать 15,0%. Определение количественных значений выполнялось согласно требованиям ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья», ОФС.1.2.2.2.0013.15 «Зола общая», ОФС.1.5.3.0005.15 «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте», с использованием гравиметрического способа вычислялась сумма экстрактивных веществ.

В тигель, предварительно подвергшийся прокаливанию и взвешиванию, помещали 5,0 г (с точностью до 0,01 г) измельченного на порошок препарата, который равномерно распределяли в нем по дну. Далее в течение 60 минут производилось высушивание при температуре 100-105°C, а затем сжигание до постоянной массы в муфельной печи при температуре 600 (±25) °С. Каждый раз по окончании сжигания тигель охлаждали в эксикаторе, в течение всего процесса в тигле не должно возникать пламя.

Золу, нерастворимую в хлористоводородной кислоте по ГФ XI изд., вып. 2 и ГФ РФ XIII изд., ОФС. 1.5.3.2, 0005.15 [23, 25].

Значение золы, нерастворимой в 10% растворе HCl, должно быть менее 5,0 %.

К образующемуся в ходе исследования общей золе остатку доливают 10% раствор HCl в объеме 15 мл. На тигель ставится часовое стекло и в течение 10 минут производят его нагрев с использованием кипящей водяной бани. К образовавшемуся раствору доливают горячую воду в объеме 5 мл, промывая данной водой часовое стекло. Далее производят фильтрование образовавшейся жидкости. Затем фильтр с осадком обрабатывали горячей водой до момента наблюдения отрицательной реакции на хлориды в проточной воде. После этого производилось высушивание при температуре 100-105 °С и сжигание до получения постоянной массы в муфельной печи при температуре 600 (±25) °С. Каждый раз по окончании сжигания тигель охлаждали в эксикаторе.

Наличие экстрактивных веществ, извлекаемых водой. Определяли по сухому остатку согласно ГФ XI вып. 1. и ГФ РФ XIII ОФС 1.5.3.0006.15 [24,25, 276].

Ситовый анализ лекарственного сырья растительного происхождения. Проводили по методике, приведенной в ГФУ 1 изд., п. 2.9.12 [36] и ГФ РФ XIII ОФС.1.1.0015.15 [25,105].

Пробу сырья (100,0 г) разделяли на фракции, просеивая ее сквозь набор сит на вибраторе AP-2B в течение 20 мин. Определяли вместимость каждой фракции в процентах и средний диаметр каждой фракции. Фракционный состав сырья от степени измельченности сырья выражали по размерам сит.

Средневзвешенный размер долей определяли по формуле Козени:

$$\frac{100}{d_{\text{сер}}} = \sum \frac{\Delta g_i}{d_i} \quad (2.2)$$

где: Δg_i – количество частиц материала на диаметр d_i , %.

Содержание частиц, не проходящих сквозь сито в 10 мм по ТУ 3618-001-39436682-98. Не более 15 %.

Содержание частиц, проходящих сквозь сито в 0,16 мм по ТУ 3618-001-39436682-98. Не более 11 %.

Для установления использовали два сита. Аналитическую пробу препарата помещали на верхнее сито в 10 мм (2 мм) и просеивали. После чего,

отдельно взвешивали количество препарата, оставшиеся на верхнем сите и прошедшее сквозь нижнее сито с ячейками 0,16 мм, вычисляли процентное содержание частиц, которые не прошли через верхнее сито и содержание частиц, проходящих через нижнее сито к массе аналитической пробы. Взвешивание проводили с точностью до 0,01 г.

Технологические параметры лекарственного растительного сырья определяли по методикам, приведенным в литературе [4,9,54].

Определение удельной массы. 5,0 г измельченного сырья загружали в пикнометр объемом в 100 мл, заливали водой очищенной на 2/3 части и прогревали на кипящей водяной бане в течение 1,5-2 часов, периодически перемешивая для удаления воздуха из сырья. Затем, пикнометр охлаждали до 20 °С и доводили объем водой очищенной до метки. Определяли вес пикнометра с сырьем и водой очищенной. Предварительно определяли вес пикнометра с водой.

Удельную массу рассчитывали по формуле:

$$d_n = \frac{P \times d_p}{P + G - F} \text{ г/см}^3, \quad (2.3)$$

где: P-масса абсолютно сухого измельченного сырья, г;

G-масса пикнометра с водой, г;

F-масса пикнометра с водой и сырьем, г;

d_p - удельная масса воды, г / см³ ($d = 0,9982$ г/см³).

Определение объемной массы. Около 10 г измельченного растительного сырья помещали в мерный цилиндр с содержанием воды очищенной и определяли объем. В соответствии с разницей объемов в цилиндре определяли объем, который занимает растительное сырье.

Объемную массу рассчитывали по формуле:

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0} \text{ г/см}^3, \quad (2.4)$$

где: P_0 – масса измельченного сырья при естественной или заданной влажности,

г;

V_0 – объем, который занимает сырье, см^3 .

Определение насыпной массы. В мерный цилиндр помещали измельченное растительное сырье, определяли объем, который он занимает. Сырье взвешивали.

Насыпную массу рассчитывали по формуле:

$$d = \frac{P_n}{V_n} \text{ г/см}^3, \quad (2.5)$$

где: P_n - масса измельченного сырья при природной или заданной влажности, г;

V_n -объем, который занимает сырье, см^3 .

После определения объема, удельности и увеличение насыпной массы, была рассчитана пористость, порозность и свободный объем слоя сырья. Это делает возможным выявить необходимые соотношения сырья и экстрагента.

Расчет пористости сырья. Пористость сырья – размер полостей внутри клеточной ткани. Чем выше ее показатель, тем больше образуется внутреннего сока при набухании сырья. Пористость сырья рассчитывали по формуле:

$$П_c = \frac{d_n - d_0}{d_n}, \quad (2.6)$$

где: d_n - удельная масса сырья, г / см^3 ;

d_0 - объемная масса сырья, г / см^3 .

Расчет порозности слоя. Порозность слоя – размер полости между кусочками измельченного материала. Определяли, как разница между объемной и насыпной массой к объемной массе и рассчитывали по формуле:

$$П_{ш} = \frac{d_0 - d_n}{d_0}, \quad (2.7)$$

где: d_0 - объемная масса сырья, г / см^3 ;

d_n - насыпная масса сырья, г / см^3 .

Расчет свободного объемного слоя. Свободный объем слоя означает относительный объем полостей на единицу слоя сырья (полости внутри частиц

и между ними) и определяется как отношение разности между удельной и насыпной массой к удельному весу. Рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{d_{п} - d_{н}}{d_{п}}, \quad (2.8)$$

где: $d_{п}$ - удельная масса сырья, г/ см³;

$d_{н}$ - объемная масса сырья, г / см³.

Угол естественного откоса. Угол естественного откоса растительного сырья определяли на приборе ВП-11-А.

Угол естественного откоса – это трение частиц между собой, а также при их движении.

Текучесть. Текучесть растительного сырья определяли на приборе, ВП-11-а по методике ГФУ, 1-е изд., п. 2.9.16 [36]. Использовали метод лейки с виброустройством и определяли текучесть как отношение массы сырья, взятого для определения, ко времени ее полного высыпания:

$$C = \frac{P}{\tau}, \quad (2.9)$$

где: P - масса измельченного сырья, г;

τ - время полного высыпания сырья, с.

Расчет коэффициента поглощения экстрагента. Испытания проводили по известной методике.

Коэффициент поглощения характеризует количество растворителя, заполняющего межклеточные поры, вакуоли и воздушные полости в сырье, не изымая из шрота. Коэффициент поглощения рассчитывали, как отношение массы сырья после набухания и отжима шрота к массе сырья, взятого для определения коэффициента:

$$K = \frac{P_2}{P_1}, \quad (2.10)$$

где: P_1 -масса сырья до набухания, г;

P_2 -масса сырья после набухания, г.

Масса содержимой упаковки для антидиабетического сбора в коробках по 100,0 г. Испытания проводили на 10 упаковках в соответствии с ОСТ 64-492-85.

Определение показателя набухания по методике ГФУ 1 изд., перераб. 2, что соответствует методике ГФУ 2 изд., Т.1, п. 2.8.4. [37, 38].

Набухание представляет собой объем в миллилитрах, что занимает 1 г испытуемого образца после его набухания в водной среде в течение 4 часа.

1,0 г лекарственного средства, в исходном или измельченном виде, помещают в градуированный стеклянный цилиндр объемом 25 мл, высотой (125 ± 5) мм, с отметкой 0,5 мл, с притертой пробкой. Образец смачивали 1,0 мл 96% спирта, добавляли 25 мл воды, закрывали цилиндр. Цилиндр энергично встряхивали каждый по 10 мин в течение 1 часа, после оставляли на 3 часа. Спустя 1,5 часа после начала испытания путем вращения, вокруг цилиндра вертикальной оси освобождали основной объем жидкости, удерживаемый слоем испытуемого образца и доли лекарственного средства, находящиеся на поверхности жидкости. Через 3 часа после начала испытания измеряли объем, занимаемый испытуемым образцом с учетом прилипшей слизи. Параллельно выполняли три испытания и подвергали результаты статистической обработки.

Определение сухого остатка (ГФ РФ XIII ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары») [25].

5 мл водного извлечения помещали в бюкс диаметром 50 мм и высотой около 30 мм, выпаривали на водяной бане и сушили в сушильном шкафу 2 часа при температуре $102,5 \pm 2,5$ °С, после, охлаждали в эксикаторе над кальция хлоридом безводным и взвешивали. Результат показывали в весовых процентах.

Методы микроскопии. Микропрепараты готовили в соответствии с указаниями общей фармакопейной методики ГФ СССР XI издания, раздел «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья», «Травы», «Листья», «Корневища, корни, луковицы, клубни, клубнелуковицы» [27].

Микроскопические изыскания проводили при помощи микроскопа БИОЛАМ-DC5V, N – 10E (окуляры x4, x10, x 40, x100).

2.3.2. Физико-химические методы исследования

Идентификация основных БАВ АДС на основе качественных реакций

Качественная реакция на полисахариды. 5,0 г измельченного сырья заливают 100мл воды, кипятят 30 мин, охлаждают и фильтруют. При добавлении к фильтрату 95% спирта (1:1) должны образоваться пластинчатые сгустки слизи, которые выпадают в осадок при стоянии.

Качественная реакция на флавоноиды. К 1 мл извлечения прибавляют 1 мл 95% спирта, 0,1 г порошка магния и 1 мл концентрированной хлористоводородной кислоты. Постепенно раствор приобретает красный цвет.

Качественная реакция на инулин. При нанесении на порошок корней цикория, одуванчика и девясила нескольких капель 20% спиртового раствора тимола и капли кислоты серной, концентрированной раствор, приобретал оранжево-красный цвет [97].

Хроматографические исследования. Идентификацию флавоноидов в сборе проводили методом ТСХ в соответствии с требованиями ГФ РФ XIII изд. (ОФС.1.2.1.2.0001.15) и ГФУ п. 2.2.27 [25,35]

Для проведения исследований нами был приготовлен раствор препарата: 2,5 г измельченного и просеянного АДС, с частицами не более 1 мм, помещали в коническую колбу объемом 100 мл, прибавляли 30 мл 50% спирта, присоединяли обратный холодильник и выдерживали на кипящей водяной бане в течении 30 мин. Вытяжку фильтровали и помещали в центрифугу со скоростью 5000 вращений об/мин в течении 5 мин. Надосадочную жидкость фильтровали повторно по той же методике, готовили вытяжку из травы хвоща полевого и листьев Melissa лекарственной. Растворы наносили на хроматографическую пластинку «Silicagel 60» F₂₅₄ (Merck) размером 8x10 см. Пластинку высушивали на открытом воздухе на протяжении 10 мин, помещали в камеру со смесью растворителей: этилацетат-уксусная кислота, ледяная

муравьиная кислота, вода (100:11:11:26). Хроматографировали восходящим способом. Когда фронт растворителей около 8 см от линии старта, вынимали пластинку из камеры, высушивали на открытом воздухе на протяжении 2-3 мин. Затем ее нагревали в сушильном шкафу при температуре от 100°C до 105°C на протяжении 1-2 мин и обрабатывали теплым 1% раствором дифенилборной кислоты и аминоэтиловым эфиром, 5% раствором макрогола 400 высушивали на открытом воздухе на протяжении 10 мин.

Качественное определение фруктозанов и фруктозы

Метод хроматографирования проводили на пластинках «Сорбфил - ПТСХ-АФ-Ф-УФ» (ТУ 4215-002-43636866-2007) в растворителях: изопропанол-вода (4:1). Проявитель: детектирующий раствор 20%-го, спиртовый раствор тимола и кислота серная разведенная (метод описанный Шматковым Д. А.)

1 г сбора, измельчили до размера 1мм, помещали его в коническую колбу, добавляли 80 мл воды и нагревали на кипящей водяной бане на протяжении 45 мин, затем охлаждали и фильтровали через фильтровальные лабораторные марки «Ф» мерные колбы вместимостью 100 мл. В коническую колбу прибавляли 10мл воды, фильтровали в ту же мерную колбу доводили объем раствора водой до метки, перемешивали.

Количественное определение БАВ в антидиабетическом сборе

Спектрофотометрический анализ

Количественное определение флавоноидов пересчет на гиперозид.

Определяли содержание суммы флавоноидов в пересчете на абсолютный сухой препарат.

Около 1 г препарата, измельченного до диаметра 1мм, помещали в коническую колбу вместимостью 200 мл, прибавляли 1 мл 5г/л раствора гексаметилентетрамина, 20 мл ацетона и 7 мл хлористоводородной кислоты. Присоединили обратный холодильник и нагревали на водяной бане при температуре $(70 \pm 5)^\circ \text{C}$ на протяжении 30 мин. Фильтровали в колбе ёмкостью 100 мл. Экстрагировали еще два раза по 20 мл ацетона в течение 10 мин.

Ацетоновые вытяжки соединяли, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали в мерную колбу, вместимостью 100 мл через бумажный фильтр, смоченный ацетоном. Фильтр промыли 10 мл ацетона и доводили объем раствора тем же растворителем до отметки. 20 мл полученного раствора помещали в делительную воронку емкостью 100 мл, добавили 20 мл воды очищенной и этилацетат, экстрагировали 15 мл в течение 2 мин.

Экстрагирование этилацетатом повторяли три раза порциями по 10 мл. В другой делительной воронке объединили этилацетатные вытяжки промыли водой очищенной дважды, каждая из которых по 50 мл и фильтровали в мерную колбу емкостью 50 мл через воронку со складчатым бумажным фильтром предварительно с 10,0 г натрия сульфата безводного. Объем раствора доводили этилацетатом до необходимой отметки.

Полученный раствор объемом 10 мл поместили в мерную колбу в 25 мл, добавили 1 мл реактива алюминия хлорида. Объем раствора довели до отметки 5%-ым раствором (об. /об.) ледяной уксусной кислоты в метаноле и перемешали. Спустя 30 мин на спектрофотометре при длине волны 425 нм с толщиной слоя 10 мм измерили оптическую плотность полученного раствора. Для сравнения был взят раствор приготовленный аналогично раствору испытания, но без добавления реактива алюминия хлорида.

Содержание суммы флавоноидов (X₂) в препарате (в процентах) пересчете на гиперозид вычисляли по формуле:

$$X_2 = \frac{A \times 100 \times 50 \times 25 \times 100 \times 100}{500 \times m \times 20 \times 10 \times 100 \times (100 - W)} = \frac{A \times 62500}{500 \times m \times (100 - W)}, (2.11)$$

где: A – оптическая плотность испытанного раствора;

500 – удельный показатель поглощения комплекса гиперозида с реактивом

алюминия хлорида при длине волны 425 нм;

m – масса навески препарата, г;

W – потеря в массе при высушивании, %.

Определение количества фруктозанов и фруктозы

Поскольку одной из преобладающих групп БАВ являются полисахариды (инулин), необходимым является исследование количественного состава фруктазанов и фруктозы, содержащихся в антидиабетическом сборе, с использованием метода спектрофотометрии. Данный метод исследования основан на изучении оптической плотности продуктов, формируемых в результате взаимодействия в кислой среде фруктозы (образуемой вследствие гидролиза инулина) с резорцином. Для вычисления оптической плотности данного материала проводилась спектрофотометрия «LEN DB – G100» ($\lambda=483\pm 2$ нм), в кювете с толщиной слоя 10 мм, в роли стандартного вещества применялся инулин (производства Xian Tonking Biotecch Co LTD, КНР).

Исследуемый материал подвергался измельчению до таких размеров частиц, чтобы они могли пройти через сито, диаметр которого составляет 1 мм. Исследуемую пробу сырья весом в 2,0 г (точная навеска) размещали в конусовидной 100 мили литровой колбе со шлифом. Далее в колбу добавляли 60 мл воды, подсоединяли к обратному холодильнику и в течение 60 минут производили подогрев на кипящей водяной бане, после чего образуемое извлечение в течение 5 мин охлаждали при комнатной температуре с последующей фильтрацией с использованием ваты в специальную 100 мили литровую мерную колбу. Повторно производили экстракцию с добавлением 30 мл воды, подогреванием в течение получаса и последующим охлаждением в течение 5 минут до комнатной температуры. Фильтрацию производили аналогичным образом с использованием той же колбы и фильтра. Затем производили промывание фильтра и шрот с использованием 5 мл воды. После этого к образовавшемуся извлечению в 100 мили литровую мерную колбу вводили 10% раствор уксуснокислого свинца объемом 2,0 мл, образовавшуюся смесь размешивали и выдерживали в течение 10 минут. Далее в данную колбу помещали 5% раствор фосфорнокислого натрия объемом 4 мл, и выдерживали в течение 5 минут. Затем выполняли фильтрацию образовавшейся в колбе смеси с использованием бумажного фильтра, при этом удаляли первую порцию

фильтрата в объеме 10-15 мл. Остальной объем фильтрата (5 мл) размещали в 100 милли литровой мерной колбе, добавляли воду до достижения уровня метки, после чего образовавшийся раствор размешивали (*раствор А*). Также отдельно в две конические колбы вместимостью по 50 мл вводили 0,1% спиртового раствора резорцина в объеме 5 мл, а также 30% HCl в объеме 10 мл. К содержимому первой колбы подливали раствор А в объеме 5 мл (*исследуемый раствор*), а в другую колбу добавляли воду также в объеме 5 мл (*контрольный раствор*).

Колбу с образцами в течение 20 минут подогревали с помощью водяной бани при температуре 80°C, после чего ее охлаждали до комнатной температуры. Далее образцы переносили в отдельные мерные колбы с объемом 25 мл с добавлением в них растворов до уровня достижения 30% HCl, образовавшуюся смесь размешивали. По истечении 15 минут производили измерение оптической плотности исследуемой пробы с использованием спектрофотометра с волновой длиной 483 нм в кювете, при этом толщина слоя составляла 10 мм по отношению к контрольному раствору. Приготовление 0,1% раствора резорцина проводилось согласно требованиям государственной фармакопеи XI, выпуск 2, с. 126; а приготовление 30 % раствора HCl проводилось согласно требованиям государственной фармакопеи XI, вып. 2, с. 117. [27]

Для определения суммарного уровня концентрации фруктозанов и фруктозы (X) при перерасчете на инулин в абсолютно сухом сырье (в процентном соотношении) использовалась следующая формула:

$$X = \frac{D \times 100 \times 100 \times 25 \times 100}{498 \times m \times 5 \times 5 \times (100 - W)} = \frac{D \times 100000}{498 \times m \times (100 - W)}, \quad (2.12)$$

где: D– оптическая плотность исследуемой пробы;

498 – удельный показатель поглощения продуктов реакции взаимодействия инулина с резорцином в кислой среде при длине волны 483 нм, равный 498;

m– вес навески пробы, г;

W– процентный уровень снижения веса при высушивании образца.

Исследование макро- и микроэлементного состава. Установление качества и количества содержания химических элементов в разработанном комплексом фитопрепарата проводили при помощи метода атомно-адсорбционной спектроскопии с использованием устройства КАС -120.

Подготовка опытных образцов. Пробы объекта для анализа подвергали предварительной обработке разведенной серной кислоты и осторожным обугливанием в муфельной печи при температуре не более 500⁰ С. После этого проводили выпаривание проб из графитовых электродов в разряде дуги переменного тока силой 16 А при экспозиции 60⁰С (источник возбуждения спектров типа ИВС – 28). С целью фиксации спектров на фотопленке был применен спектрограф ДФС – 8 с дифракционной решеткой 600 штр/мм системой освещения щели при помощи трех линз. В спектрах проб анализировались и градуированные образцы с помощью микрофотометрии МФ – 1 измеряли интенсивность линий.

При фотографировании спектров были выдержены определенные условия:

- фаза поджега - 60⁰С;
- частота импульсов – 100 разрядов за 1 с;
- аналитический промежуток – 2 мм;
- ширина щели спектрографа – 0,015 мм.

Спектры снимали при длине волны от 230 нм до 347 нм. В интервале измеряемых концентраций строили градуировочные графики, за которыми проводили определение содержания каждого элемента в золе.

Испытания микробиологической чистоты антидиабитического сбора проводили на кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ТГМУ имени Абуали ибни Сино. в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2 и ОФС.1.2.4.0002.15 [25,27]

Согласно рекомендации ВОЗ, для оценки активности препаратов использовали тест-штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli*,

ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

В препарате допускается общее количество живых аэробных микроорганизмов: не более 10^7 бактерий и не более 10^5 единиц грибов в 1 г.

Допускается наличие не более 10^2 единиц *Escherichia coli* в 1 г.

2.3.3. Биологические методы исследования

Исследование в направлении биологической безопасности и специфической активности противодиабетического сбора проводили в кафедре фармакологии, клинической фармакологии, Института повышения квалификации специалистов фармацевтики Национального фармацевтического университета (г. Харьков, Украина) под руководством профессора Мищенко О. Я.

Все эксперименты исследования проводились с соблюдением директивами Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации, согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных». Сов семи подопытными животными обращались согласно правилам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 г.).

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов биологических испытаний и количественных определений. Исследование проводили согласно требованиям ГФ РФ XIII OFC.1.1.0014.15 [25]. Результаты исследования обработаны статистическим методом с расчетом средних значений и их стандартных ошибок, а также максимального и минимального значений. Для оценки межгрупповых различий использованы параметрические методы анализа и непараметрические методы анализа в соответствии с характером распределения. Принят уровень значимости $p < 0,05$ [91].

Глава 3. Экспериментальное обоснование состава и технологии антидиабетического сбора

3.1. Обоснование состава сбора

Разрабатываемый нами состав лекарственного растительного сбора был подобран с учетом этиологии и патогенеза СД, т. е. лекарственные растения, входящие в состав сбора, были подобраны на основе данных об их использовании в народной и официальной медицине при терапии СД [7,15,77,80,87,92,123,126,129,151].

В состав растительного сбора были включены лекарственные растения, обладающие гипогликемическими, антиоксидантными, диуретическими и иммуностропными свойствами, а также содержащие макро - и микроэлементы, и витамины, участвующие в регулировании обменных процессов при СД [10,19,62,77,126].

Многие лекарственные растения, такие как одуванчик лекарственный, галега лекарственная, девясил высокий, лен обыкновенный, лимонник китайский, медуница лекарственная, хвощ полевой, топинамбур, цикорий обыкновенный, черника, Melissa лекарственная, айва продолговатая, барбарис обыкновенный, корни лопуха, солодки голой, боярышника кроваво-красного, шиповника коричневого, фасоли обыкновенной применяются для профилактики и лечения СД, а также его осложнений [72,87,92]. Антидиабетическое действие указанных лекарственных растений обусловлено содержанием в них инсулиноподобных соединений, производных гуанидина, аргинина, левулезы [56,62,72,126]. Ценность этих веществ по сравнению с инсулином в том, что они имеют вещества небелковой природы и более эффективны при приеме внутрь [80,126,131].

Многолетней практикой подтверждено и установлено теоретически, что большинство лекарственных растений в сборе сочетаемы, в своем составе имеют большое количество биологически активных веществ, то

есть БАВ в отдельно взятом растении филогенетически уже совместимы, синергичны на протяжении тысячелетий и определяют жизнь растения.

Лекарственные растения, входящие в состав АДС синергичны и совместимы филогенетически - мелисса лекарственная, хвощ полевой, девясил высокий, цикорий обыкновенный, одуванчик лекарственный - содержат флавоноиды, дубильные вещества, полисахариды (инулин), эфирные масла. Они были исследованы для создания лекарственного растительного сбора, который на наш взгляд способствует снижению суточной потребности в инсулине и дозы сахароснижающих препаратов и тем самым уменьшает риск возникновения осложнений [7,77,79,92,120,127].

3.2. Выбор оптимального соотношения компонентов состава сбора

Соотношение компонентов в составе сбора установили на основе экспериментальных данных. Для выбора оптимального соотношения ингредиентов были приготовлены пять модельных образцов с различными соотношениями исследуемых лекарственных растений, которое дано в таблице 3.1.

Таблица 3.1. – Состав модельных образцов сборов

Наименование лекарственного растительного сырья	Количество входящих компонентов, г				
	1	2	3	4	5
Листья мелиссы лекарственной	20,0	25,0	30,0	30,0	20,0
Трава хвоща полевого	20,0	25,0	20,0	10,0	35,0
Корневища и корни девясила высокого	20,0	15,0	20,0	30,0	20,0
Корни цикория обыкновенного	20,0	15,0	20,0	20,0	20,0
Корни одуванчика лекарственного	20,0	20,0	10,0	10,0	5,0

Выбор оптимального соотношения количества лекарственных растений, входящих в состав разрабатываемого сбора, проводили по содержанию

экстрактивных веществ, извлекаемых водой. Результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Результаты определения содержания экстрактивных веществ в образцах сбора (n=5)

Образцы сбора	Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, % (n = 10)
1	20,19±0,64
2	28,51±0,56
3	27,54±0,37
4	27,41±0,53
5	26,29±0,53

Как видно из таблицы 3.2, наибольшее содержание водорастворимых экстрактивных веществ наблюдается у образца сбора № 2, что указывает 28,51±0,56% соответственно, по сравнению с составом других образцов, содержащих экстрактивные вещества. Таким образом, образец № 2, подвергнулся дальнейшему исследованию.

При составлении сбора из ЛРС мы руководствовались тем, что в составе сбора содержатся комплексные соединения, которые могут обеспечивать всю гамму терапевтического эффекта. В таблице 3.3 показана систематизированная информация о БАВ исследуемых видов растительного сырья и терапевтическое действие, свойственное каждому растительному объекту.

Все ЛРС входящие в состав сбора, известны в медицине и разрешены в медицинской практике. Основные БАВ корневищ и корней девясила высокого, корней цикория обыкновенного, корней одуванчика лекарственного, листьев Melissa лекарственной и травы хвоща полевого являются полисахариды (инулины), горечи, дубильные вещества, эфирные масла, флавоноиды (апигенин, космосиин, лютеолин, цинарозид), макро- и микроэлементы, витамины и др.

Таблица 3.3. - Состав и терапевтический эффект антидиабетического сбора

Лекарственное растительное сырьё	Состав БАВ	Терапевтический эффект
Корневища и корни девясила высокого (<i>Rhizomata cum radicibus Inulae L.</i>)	Эфирное масло, сесквитерпены, витамин Е, сапонины, алкалоиды, полисахариды [20,66,78,88,101].	Противовоспалительное, антимикробное, отхаркивающее, спазмолитическое, мочегонное, бактериостатическое, фунгицидное, гипогликемическое и гиполипидемическое воздействие. [57,79,80,155].
Корни цикория обыкновенного (<i>Radices cichorium intybus L.</i>)	Инулин, пектин, дубильные и смолистые вещества, холин, каротин, витамины В, В2, РР и С (10 мг %), из минеральных элементов — натрий, калий, кальций, марганец, фосфор, железо [20,100,102,116,131].	Желчегонное, мочегонное, противовоспалительное, противомикробное действие, понижает содержание сахара в крови и улучшает аппетит [15,95,72,77,101].
Корни одуванчика лекарственного (<i>Radices Taraxacum officinale Wed.</i>)	Полисахариды, флавоноиды, фенольные кислоты, терпеновые соединения, макро- и микроэлементы, витамины [20,32,48,120,131].	Отхаркивающее, противовоспалительное, спазмолитическое, кортикостероидоподобное действие [104,116,131].
Листья Melissa лекарственной (<i>Folia Melissa officinalis L.</i>)	Флавоноиды (апигенин, космосиин, лютеолин, цинарозид), терпены (цитраль, гераниол, нерол, цитронеллол, цитронеллаль), фенилпропаноиды (розмариновая кислота), стерины, сапонины и эвгенол, витамины В1, В2, С, β-каротин, минеральных элементов [14,20,61,87,160]	Седативное, спазмолитическое, иммуномодулирующее, антидепрессивное, антигистаминное, антиоксидантное, противовоспалительное и антимикробное действие [15,20,95,127,131,133,134].

Продолжение таблицы 3.3

Трава хвоща полевого (<i>Herba Equisetum ravense</i> L.)	Сапонины эквизетонина, алкалоиды (никотин, палюстрин, триметоксипиридин, диметилсульфон), флавоноиды (эквизетрин, изокверцитрин и 5-глюкозид-лютеолин), каротин, органические кислоты (аконитовую, яблочную, щавелевую, аскорбиновую), жирное масло, смолы, дубильные вещества, горечи и кремневую кислоту. [20, 66,87, 123,131].	Мочегонное, кровоостанавливающее, противовоспалительное, противомикробное и гипотензивное средство, сахароснижающее средство [72,100,101,129,131,157].
---	---	--

Таким образом, на основе данных научных литературных источников и биологических исследований нами был предположен состав компонентов АДС и количество лекарственных растений с последующим терапевтическим эффектом (таблица 3.4).

Предварительными фармакологическими исследованиями было установлено антидиабетическое действие сбора, состав которого запатентован (малый патент на изобретение № 1138 «Антидиабетический сбор» от 22.02.2020 г.).

Таблица 3.4. - Состав и терапевтический эффект антидиабетического сбора

Состав сбора	Ингредиенты, г	Действующие вещества	Терапевтический эффект
Корневища и корни девясила высокого	15	Флавоноиды, полисахариды, эфирные масла, горечи, сапонины, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы и др.	Гипогликемическое действие, способствует снижению содержания глюкозы в крови, увеличивает толерантность к углеводам и усиливает гликогенообразующую функцию печени.
Корень пикопия обыкновенного	15		
Корень одуванчика обыкновенного	20		
Листья Melissa лекарственной	25		
Трава хвоща полевого	25		

Как видно из таблицы 3.4, определенное соотношение компонентов сбора составляют следующие растения: корневище и корни девясила высокого (15%), корень цикория обыкновенного (15%), корень одуванчика обыкновенного (20%), листья Melissa лекарственной (25%), трава хвоща полевого (25%). Компоненты сбора и их содержание были подобраны на основании терапевтического эффекта, оказываемого ими при терапии СД [74,77,92,96,133,157]. Входящие в их состав действующие вещества, такие как флавоноиды, витамины, эфирные масла, инулин, макро- и микроэлементы и др. оказывают терапевтические действия на организм человека и участвуют в обмене веществ.

3.3. Основные технологические свойства растительного сырья сбора

Для приготовления водных извлечений применяются все морфологические группы сырья (листья, травы, корни и корневища).

Динамика и выход действующих веществ в процессе экстрагирования растительного сырья зависит от технологических свойств последнего, технологии экстрагирования и применяемой аппаратуры, что в свою очередь обуславливает, необходимость определения физико-химических и технологических характеристик сырья.

Нами были определены основные технологические параметры исследуемых лекарственных растений.

3.3.1. Исследование технологических свойств лекарственных растений, входящих в состав сбора

Как было отмечалось в состав сбора входят 5 видов растительного сырья, которые отличаются своей гистологической структурой. Измельченность ЛРС (цельного, измельченного или порошкообразного) оценивают по содержанию частиц, способных проходить через сито с определенным номинальным размером отверстий. Согласно требованиям ГФ XI изд. размеры частиц

измельченного ЛРС изложены в отдельных статьях и находятся в пределах от 3 мм до 20 мм

Измельчение растительного сырья проводили с использованием роторно-ножевого мельницы марки РМ-250 и мельнице центробежного МЦ-1.

Качество подготовки растительного сырья оценивается ситовым анализом (гранулометрическим составом), который является количественной характеристикой фракционного состава полидисперсной смеси измельченного ЛРС. Его известным параметром является средневзвешенный размер частиц. Результаты исследований ситового анализа сбора приведены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Ситовой анализ антидиабетического сбора

Размер частиц сита, мм	Средний размер частиц на сите (d _i), мм	Ситовый анализ сырья			
		г	Δg _i , %	Суммарный остаток, %	Проход через сито, %
10,00					
5,00	более 5,00	3,70	3,70	3,70	96,30
2,00	2,75	10,30	10,30	10,70	89,70
1,00	1,50	45,90	45,90	53,65	46,38
0,25	0,34	26,20	26,20	81,92	18,08
0,15	0,20	12,50	12,50	86,90	13,10
Поддон	меньше 0,15	1,4	1,4	98,60	0,5

Средневзвешенный размер долей определяли по формуле Козени:

$$\frac{100}{d_{\text{сред}}} = \sum \frac{\Delta g_i}{d_i}$$

где: Δg_i – количество кусочков материала диаметром d_i, %.

$$\frac{100}{d_{\text{сред}}} = \frac{3,7}{7,5} + \frac{10,30}{2,75} + \frac{45,9}{1,5} + \frac{26,20}{0,34} + \frac{12,50}{0,2} = 174,38$$

$$d_{\text{сред.}} = 0,57.$$

Потери (пыль), которые составили 0,5%, можно причислить к массовой доле частиц размером менее 0,15 мм.

Как видно из таблицы 3.6, сбор имеет полидисперсный состав и около 90% сбора составляют частицы размером 1,5-0,15 мм. Такое разнообразие объясняется существенной разницей анатомо-гистологического строения используемого ЛРС.

Дальнейшее наши исследования были направлены на определение основных технологических параметры исследуемых лекарственных растений.

Удельная масса (d_p) является соотношением веса совершенно сухого измельченного сырья с объемом растительной ткани. Потерю массы определяли по методике ГФ РФ XIII т.2 [25].

Результаты определения удельной массы измельченного ЛРС, входящего в состав сбора указаны в таблице 3.7.

Таблица 3.7. - Результаты определения удельной массы сырья (n =5)

Название сырья	Потеря в массе при высушивании, %	Удельная масса, г / см ³	Результаты статистической обработки данных
Корень одуванчика лекарственного	5,54±0,09	1,3594 1,3599 1,3499 1,3570 1,3560	X = 1,3564 S ² = 0,000016 S _x = 0,0018 Δx = 0,005 ε = 0,3667%
Корень цикория обыкновенного	7,92±0,13	1,6491 1,6531 1,6571 1,6500 1,6565	X = 1,6532 S ² = 0,000013 S _x = 0,0016 Δx = 0,0045 ε = 0,2741%
Корневища и корни девясила высокого	5,22±0,09	1,4711 1,4652 1,4770 1,4711 1,4714	X = 1,4712 S ² = 0,000017 S _x = 0,0019 Δx = 0,0052 ε = 0,3527%
Листья Melissa лекарственной	4,56±0,10	1,2539 1,2493 1,2623 1,2630 1,2460	X = 1,2549 S ² = 0,000058 S _x = 0,0034 Δx = 0,0095 ε = 0,7544%
Трава хвоща полевого	4,07±0,12	1,5054 1,5041 1,5031 1,5042 1,5045	X = 1,5043 S ² = 0,000001 S _x = 0,0004 Δx = 0,001 ε = 0,0683%

Как видно, потеря для корней одуванчика лекарственного составила 5,54 %, корня цикория обыкновенного – 7,92 %, корневища с корнями девясила высокого – 5,22%, листьев Melissa лекарственной – 4,56 %, травы хвоща полевого – 4,07 %. Удельная масса для корня одуванчика лекарственного в среднем составила 1,3564 г/см³, для корня цикория – 1,6531 г/см³, для корневища и корней девясила высокого – 1,4711 г/см³, листьев Melissa лекарственной – 1,2549 г/см³, травы хвоща полевого – 1,5042 г/см³.

Результаты объемной массы измельченного ЛРС, входящего в сбор приведены в таблице 3.8.

Таблица 3.8. - Результаты определения объемной массы растительного сырья (n =5)

Название сырья	Объемная масса, г / см ³	Результаты статистической обработки данных
Корень одуванчика лекарственного	0,35	x = 0,358 S ² = 0,00070 S _x =0,0037 Δx = 0,0104 ε = 2,9055%
	0,36	
	0,35	
	0,37	
	0,36	
Корневища и корни девясила высокого	0,83	x = 0,844 S ² = 0,00018 S _x =0,006 Δx = 0,0167 ε= 1,9763%
	0,83	
	0,85	
	0,85	
	0,86	
Листья Melissa лекарственной	0,65	x = 0,652 S ² = 0,00022 S _x =0,0066 Δx = 0,0184 ε = 2,8283%
	0,63	
	0,65	
	0,66	
	0,67	
Корень цикория обыкновенного	0,59	x = 0,588 S ² = 0,00007 S _x =0,0037 Δx = 0,0104 ε = 1,769%
	0,58	
	0,59	
	0,60	
	0,58	
Трава хвоща полевого	0,62	x = 0,622 S ² = 0,00007 S _x =0,0037 Δx = 0,0104 ε = 1,6723%
	0,63	
	0,61	
	0,62	
	0,63	

Объемная масса растительного сырья в среднем составила 0,36 г/см³ для корня одуванчика лекарственного, 0,84 г/см³ – корневища и корней девясила высокого, 0,65 г/см³ – листьев Melissa лекарственной, 0,59 г/см³ – корня цикория обыкновенного, 0,62 г/см³ – травы хвоща полевого.

Результаты определения насыпной массы указаны в таблице 3.9.

Таблица 3.9. - Результаты определения насыпной массы растительного сырья (n =5)

Название сырья	Насыпная масса, г / см ³	Результаты статистической обработки данных
Корень одуванчика лекарственного	0,14 0,14 0,15 0,13 0,14	X = 0,14 S ² = 0,00005 S _x =0,0032 Δx = 0,0088 ε = 6,2794%
Корневища и корни девясила высокого	0,31 0,32 0,32 0,33 0,32	X = 0,32 S ² = 0,00005 S _x =0,0032 Δx = 0,0088 ε = 2,7472%
Листья Melissa лекарственной	0,21 0,22 0,21 0,22 0,22	X = 0,216 S ² = 0,00003 S _x =0,002 Δx = 0,0068 ε = 3,1526%
Корень цикория обыкновенного	0,29 0,28 0,29 0,30 0,26	X = 0,284 S ² = 0,00023 S _x =0,0068 Δx = 0,0189 ε = 6,639%
Трава хвоща полевого	0,26 0,26 0,25 0,27 0,25	X = 0,258 S ² = 0,00007 S _x =0,0037 Δx = 0,0104 ε = 4,0317%

Так, насыпная масса растительного сырья в среднем составила для корня одуванчика лекарственного 0,14 г/см³, для корневищ и корней девясила высокого – 0,32 г/см³, для листьев Melissa лекарственной – 0,22 г/см³, для

корня цикория обыкновенного – 0,28 г/см³, для травы хвоща полевого – 0,26г/см³.

Результаты пористости, порозности и свободного объема слоя сырья приведены в таблице 3.10.

Таблица 3.10. - Показатели пористости, порозности и свободного объема слоя растительного сырья антидиабетического сбора

Название сырья	Пористость, г / см ³	Порозность, г/ см ³	Свободный объем слоя, г / см ³
Корень одуванчика лекарственного	0,7354	0,5994	0,8940
Корневища и корни девясила высокого	0,4168	0,6243	0,7957
Листья Melissa лекарственной	0,4854	0,5571	0,8411
Корень цикория обыкновенного	0,5368	0,5585	0,8375
Трава хвоща полевого	0,5861	0,5904	0,8304

Так, как видно из таблицы 3.10, для ЛРС в составе сбора пористость составляет от 0,4168 до 0,7354 г/см³: для корня одуванчика лекарственного – 0,4168 г/см³; корневищ и корней девясила высокого – 0,4512 г/см³, корня цикория обыкновенного – 0,5368 г/см³, листьев Melissa лекарственной – 0,4854 г/см³ и травы хвоща полевого – 0,5861 г/см³. Все ЛРС в составе сбора были измельчены на роторной ножевой мельнице марки РМ-250 и центробежном мельнице марки МЦ-1.

Для ЛРС в составе сбора порозность составляет от 0,5571 до 0,6243г/см³. Как видно из таблицы, для корня одуванчика лекарственного порозность составила 0,5994 г/см³; для корневища с корнями девясила высокого – 0,6243 г/см³, корня цикория обыкновенного 0,5585 г/см³, листьев Melissa

лекарственной – 0,5571 г/см³ и травы хвоща полевого – 0,5904 г/см³. Они были измельченные на мельнице роторном ножевом РМ-250 и мельнице центробежном МЦ-1.

Текучесть и угол естественного откоса имеют важное значение при расчетах и подборе транспортных и дозирующих средств.

Для ЛРС в составе сбора свободный объем слоя составляет от 0,7957 до 0,8940 г/см³. Анализ ЛРС в сборе показал, что для корня одуванчика лекарственного свободный объем составил 0,8940 г/см³, для корневища с корнями девясила высокого 0,7957 г/см³, корня цикория обыкновенного 0,8375 г/см³, листьев Melissa лекарственной 0,8411 г/см³ и травы хвоща полевого 0,8304 г/см³.

Следует отметить, что текучесть определяли по методике ГФ РФ XIV изд.

Угол естественного откоса и коэффициент водопоглощения (Кв) определяли по методике, приведенной в главе 2.

Дальнейшие наши исследования были направлены на определение удельной, объемной и насыпной массы готового нефасованного сбора.

Результаты исследований приведены в таблицах 3.11, 3.12 и 3.13.

Таблица 3.11. -. Результаты определения удельной массы антидиабетического сбора (влажность 10,42 %, n=5)

Масса абсолютно сухого сырья, г	Масса пикнометра с водой, г	Масса пикнометра с водой и сырьем, г	Удельная масса, г / см ³	Результаты статистической обработки
3,9320	134,1345	135,2745	1,4058	X = 1,4116
3,8895	131,2526	132,4227	1,4277	S ² = 0,0001
3,9528	132,7675	133,9227	1,4104	Sx = 0,0048
3,9579	135,1265	136,2607	1,3992	Δx = 0,0133
3,9267	131,6878	132,8442	1,4149	ε = 0,9434%

Как видно из таблицы 3.11, по итогам 5 измерений при влажности 10,42 %, масса абсолютно сухого сырья варьировалась от 3,8895 до 3,9579 г. Масса

пикнометра с водой колебалась от 131,2526 до 135,1265 г, а масса пикнометра с водой и сырьём от 132,4227 до 136,2607 г. Удельная масса сбора составила в среднем 1,4116 0 г/см³.

Таблица 3.12. - Результаты определения объемной массы антидиабетического сбора (n=5)

Масса сырья, г	Объем, занимаемым сырьем, см ³	Объемная масса, г / см ³	Результаты статистической обработки
9,98	15,33	0,65	X = 0,646 S ² = 0,00013 Sx = 0,0051 Δx = 0,0142 ε = 2,1943%
9,97	15,25	0,65	
10,05	15,30	0,66	
10,12	15,95	0,63	
10,02	15,54	0,64	

Объемная масса сбора колеблется от 0,63 до 0,66 г/см³. В среднем она составила 0,65 г/см³.

Таблица 3.13. - Результаты определения насыпной массы антидиабетического сбора (n=5)

Масса сырья, г	Полный объем, см ³	Насыпная масса, г/см ³	Результаты статистической обработки
24,72	100	0,25	X = 0,246 S ² = 0,00003 Sx = 0,0024 Δx = 0,0068 ε = 2,7681%
24,90	100	0,25	
24,62	100	0,25	
24,22	100	0,24	
24,20	100	0,24	

Так, насыпная масса сбора принимающая значения от 0,24 до 0,25 г/см³, в среднем составила 0,25 г/см³.

Результаты исследований основных технологических параметров сбора приведены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 - Основные технологические параметры антидиабетического сбора (n = 5)

Название технологического параметра и его обозначение	Единица измерения	Результат определений
Влажность (В)	%	10,42±0,37
Удельная масса (dп)	г/см ³	1,4116±0,01
Объемная масса (dо)	г/см ³	0,65±0,01
Насыпная масса (dн)	г/см ³	0,25±0,01
Пористость сырья (Пс)	-	0,54±0,01
Порозность слоя (Пш)	-	0,62±0,01
Свободный объем слоя (V)	-	0,23±0,01
Средний размер частиц	мм	0,57
Текучесть	сек/100,0 г	61,79±2,40
Угол естественного откоса	град.	35,5±0,80
Коэффициент водопоглощения (Кв)	-	2,91±0,16

Так, пористость сбора составляет 0,5406, а среднее арифметическое для его составляющих – 0,5521 (таблица 3.10), то есть разница между результатами составляет 0,0115 или 2,22%. Аналогичные результаты мы имеем и при сравнении двух других показателей. Можно сделать вывод, что новый АДС является однородной смесью и растительное сырье не изменяет своим технологическим свойствам при смешивании и хранении.

Установленные показатели являются качественными параметрами технологии и позволяют контролировать и оценивать технологические параметры приготовления сбора.

Определены технологические показатели АДС необходимые для расчетов и подбора транспортировочных, дозирующих устройств и разработки технологического процесса измельчения и процесса изготовления лекарственного препарата.

Для технологического процесса важное значение имеет показатель набухаемости, который необходимо учитывать при экстрагировании сбора. Нами было проведено определение показателя набухаемости для отдельных видов ЛРС, входящих в состав сбора, а также самого АДС.

Таблица 3.15 – Результаты определения показателя набухаемости лекарственных растительных объектов

Название объекта	Показатель набухаемости, мл/г			
	1	2	3	среднее
Корень одуванчика лекарственного	2,5	2,5	2,0	2,3
Корневища и корни девясила высокого	2,5	2,0	2,5	2,3
Листья Melissa лекарственной	4,0	4,5	4,0	4,2
Корень цикория обыкновенного	2,5	2,0	2,5	2,3
Трава хвоща полевого	3,0	3,5	3,5	3,3
Антидиабетический сбор	3,0	3,0	3,0	3,0

Полученные данные показывают, что значение данного показателя находилось в пределах 2,3 – 4,2 мл/г для различных видов ЛРС. При этом отмечали зависимость показателя набухаемости от вида изучаемого сырья (гистологическое строение растительного сырья). Так, для листьев Melissa лекарственной наибольший показатель набухаемости составляет 4,2 мл/г, для травы хвоща полевого 3,3 мл/г, а для корневищ и корней девясила высокого, корня одуванчика лекарственного и корня цикория обыкновенного наименьший показатель составил 2,3 мл/г. Показатель набухаемости АДС по значению составил 3,0 мл/г.

3.4. Разработка технологии сбора

Поскольку ЛС в форме сбора является твердой лекарственной формой, а его применение в медицинской практике целесообразно в виде водной вытяжки (настоев и отваров), то обоснование оптимальных условий изготовления, как самого сбора, так и водных вытяжек из него должно базироваться на комплексе фармако-технологических, фармакогностических исследований [4,16,11, 26,28,53].

3.4.1. Исследование влияния фармацевтических факторов на водные извлечения сбора

Общепризнанно, что полнота и скорость выхода БАВ зависит от множества факторов. Исходя из этого, следующие наши исследования были направлены на обоснование длительности настаивания на водяной бане и периода охлаждения при комнатной температуре.

С целью изучения влияния фармацевтических факторов АДС была изготовлена композиция с различными размерами составляющих частиц. Фракции с размерами частиц 2-3 мм, 3-4 мм и 4-5 мм были отобраны посредством ситового фракционирования.

Образцы вытяжек исследуемой лекарственной формы изготавливали по ГФ XI изд. [27,48]. Соотношение между сырьем и экстрагентом составляло 1:10, учитывая коэффициент водопоглощения. Для каждой серии сбора (в зависимости от размера частиц) изготавливали по 20 вариантов вытяжки, используя различные временные режимы настаивания и охлаждения.

Настаивание каждого отдельного образца проводили через равные промежутки времени с интервалом в 6,5 мин от 2 до 28 мин. В данном случае при выборе временных интервалов за основу выбирали общие требования к приготовлению водной вытяжки из ЛРС. Наименьшее время составляло 2 мин, так как настаивание в бане в течение меньшего промежутка времени является нецелесообразным (поскольку происходило бы экстрагирование водой

комнатной температуры, и для выхода БАВ данный процесс длился бы слишком долго).

Для каждого режима настаивания на водяной бане проводили настаивание на протяжении 15, 30, 45 и 60 мин (с интервалом в 15 мин) после снятия с бани при комнатной температуре. Выбирая временные интервалы, так же руководствовались общеизвестными правилами настаивания ЛРС.

Учитывая, что экстрагирование в течение незначительного промежутка времени будет недостаточным для извлечения БАВ из ЛРС, а длительное настаивание не всегда приводит к увеличению доли экстрагируемых веществ, выбрали минимальное и максимальное время настаивания при планировании эксперимента.

Таким образом, для 60 различных вариантов водной вытяжки сбора с заданными значениями степени измельчения при определенных режимах настаивания определяли содержание сухого остатка, проводя эксперимент трижды и обрабатывая полученные данные. В таблице 3.16 представлены временные режимы приготовления водной вытяжки с указанием степени измельчения.

Таблица 3.16. - Режимы получения извлечений из сборов с разной степенью измельчения

№ п/п	Переменный фактор	№ п/п	Переменный фактор	№ п/п	Переменный фактор
1	2	3	4	5	6
1	C(2-3)H(2)O(15)	11	C(2-3)H(15)O(45)	21	C(3-4)H(2)O(15)
2	C(2-3)H(2)O(30)	12	C(2-3)H(15)O(60)	22	C(3-4)H(2)O(30)
3	C(2-3)H(2)O(45)	13	C(2-3)H(21,5)O(15)	23	C(3-4)H(2)O(45)
4	C(2-3)H(2)O(60)	14	C(2-3)H(21,5)O(30)	24	C(3-4)H(2)O(60)
5	C(2-3)H(8,5)O(15)	15	C(2-3)H(21,5)O(45)	25	C(3-4)H(8,5)O(15)
6	C(2-3)H(8,5)O(30)	16	C(2-3)H(21,5)O(60)	26	C(3-4)H(8,5)O(30)

Продолжение таблицы 3.16

7	C(2-3)H(8,5)O(45)	17	C(2-3)H(28)O(15)	27	C(3-4)H(8,5)O(45)
8	C(2-3)H(8,5)O(60)	18	C(2-3)H(28)O(30)	28	C(3-4)H(8,5)O(60)
9	C(2-3)H(15)O(15)	19	C(2-3)H(28)O(45)	29	C(3-4)H(15)O(15)
10	C(2-3)H(15)O(30)	20	C(2-3)H(28)O(60)	30	C(3-4)H(15)O(30)
31	C(3-4)H(15)O(45)	41	C(4-5)H(2)O(15)	51	C(4-5)H(15)O(45)
32	C(3-4)H(15)O(60)	42	C(4-5)H(2)O(30)	52	C(4-5)H(15)O(60)
33	C(3-4)H(21,5)O(15)	43	C(4-5)H(2)O(45)	53	C(4-5)H(21,5)O(15)
34	C(3-4)H(21,5)O(30)	44	C(4-5)H(2)O(60)	54	C(4-5)H(21,5)O(30)
35	C(3-4)H(21,5)O(45)	45	C(4-5)H(8,5)O(15)	55	C(4-5)H(21,5)O(45)
36	C(3-4)H(21,5)O(60)	46	C(4-5)H(8,5)O(30)	56	C(4-5)H(21,5)O(60)
37	C(3-4)H(28)O(15)	47	C(4-5)H(8,5)O(45)	57	C(4-5)H(28)O(15)
38	C(3-4)H(28)O(30)	48	C(4-5)H(8,5)O(60)	58	C(4-5)H(28)O(30)
39	C(3-4)H(28)O(45)	49	C(4-5)H(15)O(15)	59	C(4-5)H(28)O(45)
40	C(3-4)H(28)O(60)	50	C(4-5)H(15)O(30)	60	C(4-5)H(28)O(60)

Примечания: С – степень измельчения ЛРС, мм; Н – время настаивания на водяной бане, мин; О – время настаивания при комнатной температуре, мин.

Как видно из таблицы 3.16, было получено 60 вариантов водных вытяжек, для которых определяли содержание сухого остатка в процентном выражении, руководствуясь фармакопейным методом, описанным в главе 2. Проводили трехкратное измерение для каждого варианта водной вытяжки.

Были также рассчитаны показатели сухих остатков вариантов водной вытяжки растительного сбора. Результаты исследования приведены в виде кривых на рисунках 3.1-3.3.

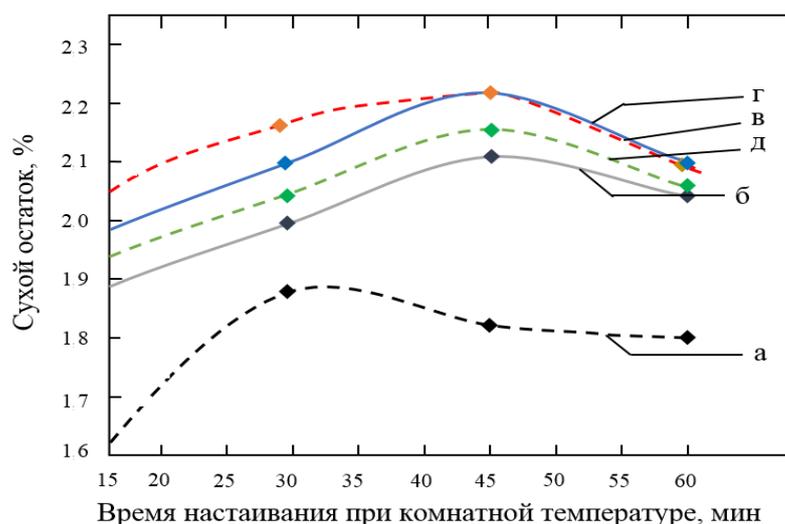


Рисунок 3.1. - График зависимости сухого остатка водной вытяжки сбора от временных режимов их получения для фракции с размером частиц 2-3 мм, где: а – 2, б – 8,5, в – 15, г – 21,5, д – 28 – время настаивания на водяной бане (мин)

Анализ данных на рисунке 3.1 говорит, что у образцов водной вытяжки сбора со степенями измельчения ЛРС 2-3мм наблюдалась похожая зависимость данных сухих остатков от времени охлаждения после нагревания на протяжении 8,5 – 28 мин (составил 1,92-2,25%).

Хотя содержание сухого остатка в полученных водных извлечениях является фармакопейным показателем качества экстрактов (в нашем случае водных), но целесообразным было бы установить количество действующих веществ, содержащихся в сухом остатке. Для этого было определено содержание флавоноидов в водной вытяжке образцов с наибольшим содержанием сухого остатка при различных режимах получения с помощью фотоколориметрии в пересчете на гиперозид (глава 2) по реакции комплексообразования из алюминия хлорида по формуле:

$$X = \frac{A \times 0,00002 \times 25 \times 100}{A_0 \times b}, \quad (3.1)$$

где: А – оптическая плотность раствора,

A_0 – оптическая плотность раствора гиперозида,

b – объем водной вытяжки, мл.

Таблица 3.17. - Влияние степени измельчения 2-3 мм на выход флавоноидов из сырья антидиабетического сбора

№ образца, размер частиц растительного сырья (2-3мм)	Содержание флавоноидов, %
Образец № 3 Н(2) О(45)	0,032±0,01
Образец № 7 Н(8,5) О(45)	0,059±0,02
Образец № 11 Н(15) О(45)	0,085±0,02
Образец № 15 Н(21,5) О(45)	0,092±0,01
Образец № 19 Н(28) О(45)	0,099±0,02

Как видно из табл. 3.17, в образце водной вытяжки сбора № 3 содержание флавоноидов составляло 0,032 %, в вытяжке № 7 – 0,059 %, № 11 – 0,085 % № 15 – 0,092 %, № 19 – 0,099%.

Аналогичная картина наблюдается на рисунке 3.2, где у образцов сбора с размером частиц 3-4 мм, значения сухого остатка от времени настаивания при комнатной температуре для всех кривых (а-д), наблюдали увеличение оптимальное время – 8,5-28 мин; охлаждения – небольшое уменьшение сухого остатка по сравнению с предыдущей серией: 1,76-1,8%. Значимые показатели сухого остатка зафиксированы на кривых (в, г) 1.95%.

Таблица 3.18. - Влияние степени измельчения 3-4 мм на выход флавоноидов из сырья антидиабетического сбора

№ образца, размер частиц растительного сырья (3-4мм)	Содержание флавоноидов, %
Образец № 23 Н(2)О(45)	0,030±0,01
Образец № 27 Н(8,5)О(45)	0,052±0,02
Образец № 31 Н(15)О(45)	0,070±0,02
Образец № 35 Н(21,5)О(45)	0,089±0,01
Образец № 39 Н(28)О(45)	0,092±0,01

Как видно из таблицы 3.18, содержание флавоноидов в исследуемых образцах водной вытяжки сбора соответственно составило: в образце № 23 – 0,030%, в № 27 – 0,052 %, в № 31 – 0,070 %, в № 35 – 0,089 %, в № 39 – 0,092 %.

Вследствие исследования кривых на рисунке 3.3 наблюдали уменьшение показателя сухого остатка (1,29 – 1,58 %) при размере частиц 4-5 мм.

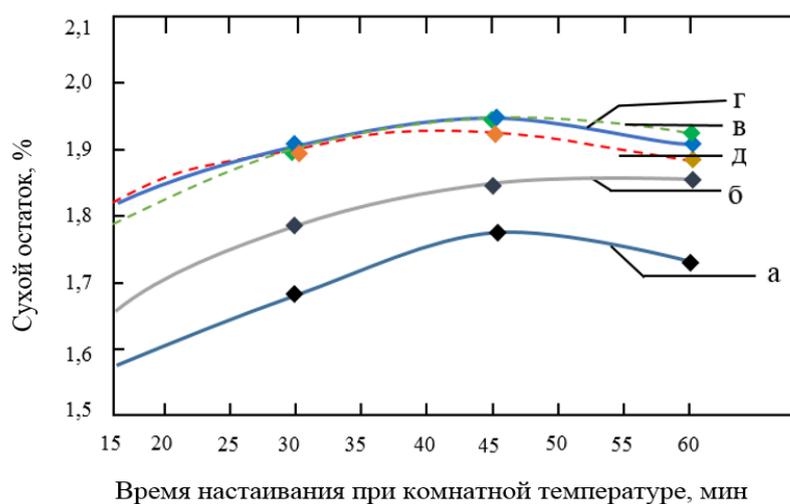


Рисунок 3.2. - График зависимости сухого остатка водной вытяжки сбора от временных режимов их получения для фракции с размером частиц 3-4 мм, где: а – 2, б – 8,5, в – 15, г – 21,5, д – 28 – время настаивания на водяной бане (мин)

Показатели, приведенные на рисунке 3.3, обнаружили зависимость исследуемого параметра не от времени настаивания, а от продолжительности нагрева на водяной бане, о чем указывают максимальные показатели кривых, на разных временных интервалах.

Таблица 3.19. - Влияние степени измельчения 4-5 мм на выход флавоноидов из сырья антидиабетического сбора

№ образца, размер частиц растительного сырья (4-5мм)	Содержание флавоноидов, %
Образец № 43 Н(2)О(45)	0,022±0,01
Образец № 47 Н(8,5)О(45)	0,050±0,02
Образец № 51 Н(15)О(45)	0,059±0,02
Образец № 55 Н(21,5)О(45)	0,079±0,01
Образец № 59 Н(28)О(45)	0,080±0,02

Как видно из таблицы 3.19 флавоноиды в исследуемых образцах водной вытяжки сбора составили: в образце № 43 – 0,022 %, в № 47 – 0,050 %, в № 51 – 0,059 %, в № 55 – 0,079 %, в № 59 – 0,080 %.

Как видно прослеживалась прямая зависимость количества флавоноидов от содержания сухого остатка в водных вытяжках при различных степенях измельчения растительной смеси.

При исследовании влияния степени измельчения частиц сбора установили, что наибольшие значения сухого остатка были зафиксированы при получении водных вытяжек из сборов до 2-3мм и 3-4 мм.

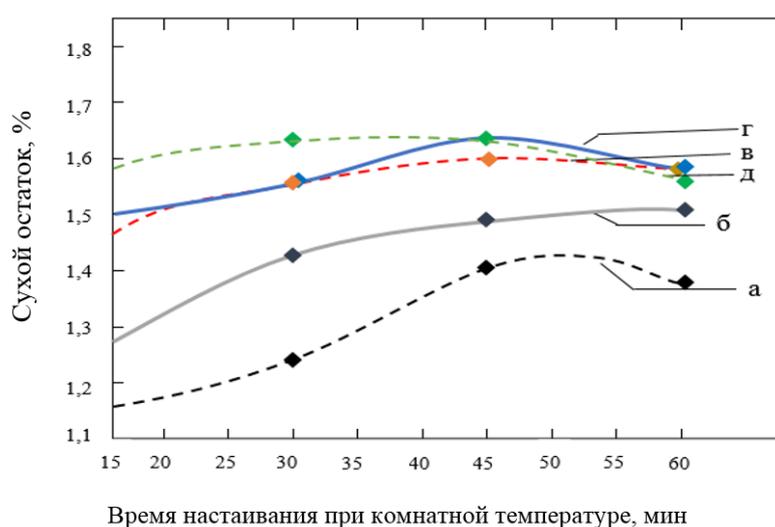


Рисунок 3.3 - График зависимости сухого остатка водной вытяжки сбора от временных режимов их получения для фракции с размером частиц 4-5 мм, где: а – 2, б – 8,5, в – 15, г – 21,5, д – 28 – время настаивания на водяной бане (мин)

Учитывая обозначенное, целесообразным является объединение данных двух фракций в одну основную фракцию (диаметр частиц 2-4 мм). Экспериментально определены режимы получения водных вытяжек растительного сбора, согласованные с режимами по общепринятой технологии приготовления водного извлечения (ОФС.1.4.1.0018.15 Настои и отвары ГФ XIII издания) [25].

Для получения водной вытяжки из сбора, необходимо обеспечение и соблюдение специальных условий, которые не всегда являются доступными и

удобными для пациента. Таким образом, для удобства получения водной вытяжки целесообразно использовать процесс заливания сбора кипятком.

Далее были проведены фармако-технологические исследования, направленные на установление возможности изготовления водной вытяжки в домашних условиях, т.е. заливанием АДС горячей водой.

С этой целью из фракции ЛРС с размером частиц 2-4 мм заливанием кипятка в соотношении 1:10, учетом коэффициента водопоглощения и настаиванием при температуре от 5 до 30 мин с интервалом 5 мин (5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 25 мин, 30 мин).

Результаты представляли графически на рисунке 3.4 и оценивали полученные результаты.

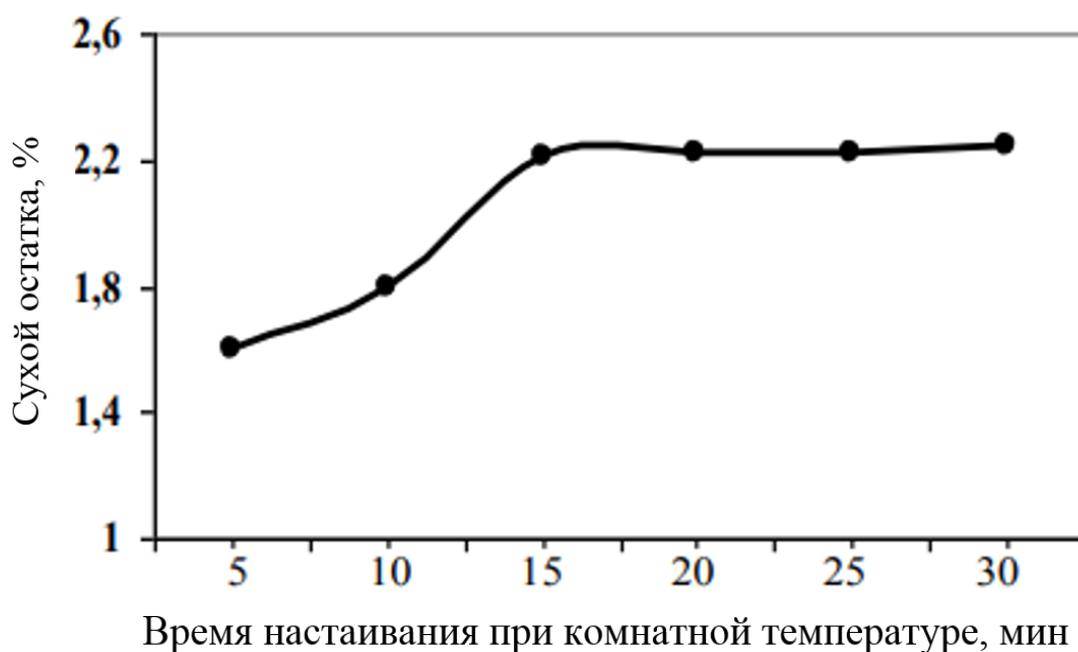


Рисунок 3.4. - График зависимости сухого остатка водных вытяжек сбора от времени настаивания при заливке кипятком

Анализируя направленность кривой на рисунке 3.4, отметили, что во временном интервале до 15 мин настаивания сбора образцов наблюдается увеличение значений содержимого сухого остатка из водных вытяжек.

У образцов, полученных при более длительном настаивании, значимых отличий исследуемого показателя не отмечено. При этом рассчитанное

содержание флавоноидов в исследуемых образцах при 5 мин настаивания кипятком составлял 0,055 %, при 10 мин – 0,078 %, при 15 мин – 0,110 %, при 20 мин – 0,112 %, при 25 мин – 0,113 %, при 30 мин – 0,114 %. Для образцов, полученных настаиванием более 15 мин, содержание БАВ по числовым показателям различается не существенно, что свидетельствует о нецелесообразности увеличения времени настаивания.

Исходя из вышесказанного, на основании результатов определена рациональность полученной водной вытяжки из АДС путем добавления кипятка и настаивания в течение 15 мин.

3.5. Разработка технологического процесса производства антидиабетического сбора

Для поэтапного изложения процесса изготовления сбора нами были учтены технические характеристики аппаратного оснащения и средства малой механизации.

На этапе подготовки сырья после проведения контроля на отсутствие посторонних примесей составляющие сбора измельчали отдельно при помощи траворезки до размера частиц 4 мм и просеивали через сита в 4 мм и 2 мм, получая фракцию частиц ЛРС размером 2-4 мм.

Измельченные и просеянные компоненты взвешивали на весах Мора в указанном количестве (на 1000,0 г сбора): листья Melissa – 250,0 г, травы хвоща полевого – 250,0 г, корневища и корни девясила – 150,0 г, корни цикория – 150,0 г, корни одуванчика – 200,0 г. компоненты смешивали в сборнике, добавляя сначала ЛРС, прописанное в меньшем количестве. Смесь ЛРС, составляющих сбор, фасовали по 100,0 г в картонной упаковке с внутренним пакетом из полиэтилена.

Поэтапное изготовление сбора в условиях промышленного производства с указанием стадий приведено в виде блок-схемы на рисунке 3.5.

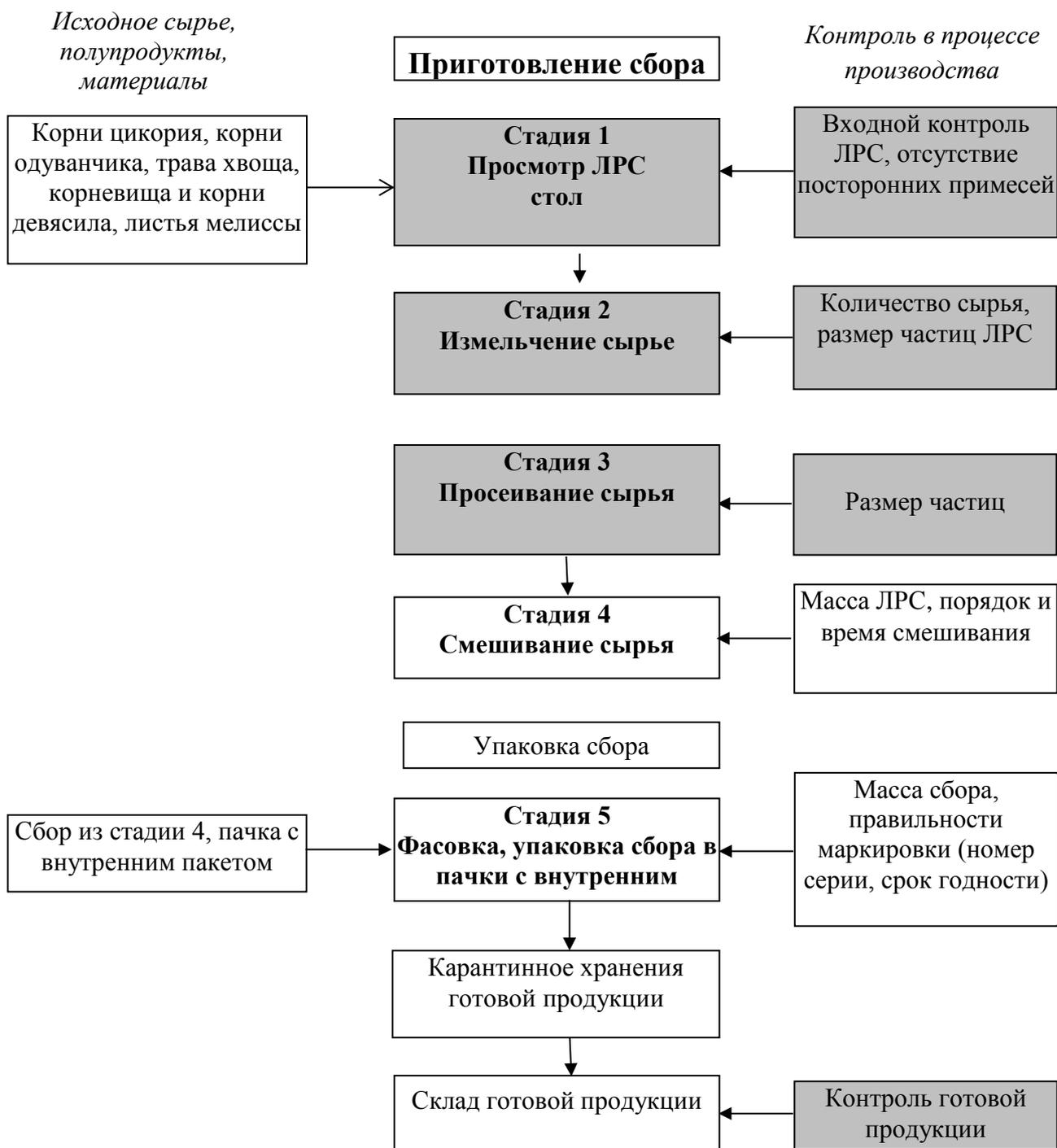


Рисунок 3.5. – Блок-схема технологического процесса изготовления сбора антидиабетического действия в промышленных условиях

Описание стадий технологического процесса производства АДС

Стадия 1. Просмотр ЛРС

Сырье осматривают отдельно на столе для просмотра, удаляя вручную некондиционное сырье и имеющиеся посторонние примеси.

Каждый вид просмотренного ЛРС отдельно из сборника с этикеткой (на этикетке указано наименование сырья, номер серии, подпись ответственного лица) передают с помощью тележки на стадию измельчения.

Стадия 2. Измельчение сырья

Измельчение растительного сырья проводят с помощью мельницы РМ-250 и МЦ-1. Измельченное сырье собирают в бумажные мешки и передают на стадию просеивания.

Стадия 3. Просеивание сырья

Сырье просеивают в бумажные мешки с помощью совка (б/п) и сит с размером отверстий 4 мм и 2 мм. Сырье, которое недостаточно измельчено, отправляют для повторного измельчения.

Фракцию сырья, которая просеялась сквозь сита в 2 мм, помещают в сборники для отходов и отправляют в подвал.

На мешки с просеянным сырьем наклеивают этикетку с соответствующим наименованием, номером серии, массой, что подтверждается подписью ответственного лица.

В бумажных мешках взвешивают измельченное и просеянное сырье, а затем на тележке передают на стадию смешивания сырья. Параметры технологического процесса, которые контролируются, фиксируют в регистрационном листе, который вносят в протокол серии. После окончания технологической операции проводят очистку оборудования.

Стадия 4. Смешивание ЛРС

Перед началом работы визуально проверяют чистоту и исправность смесителя, надевают респиратор, включают приточно-отливную вентиляцию. Смешивание ингредиентов производится на предварительно этикетированном смесителе барабанного типа. Растительное сырье загружают вручную, смешивают до однородности (листья Melissa – 250,0 г, травы хвоща полевого – 250,0 г, корневища и корни девясила – 150,0 г, корни цикория – 150,0 г, корни одуванчика – 200,0 г). Смесь выгружают из смесителя самотеком в промежуточный сборник, на котором указывают общую массу смеси, на

сборник прикрепляют этикетку с указанием наименования сбора, номера серии, количества, даты, подписи ответственного лица. Из сборника (из разных мест) отбирают пробы для анализа, а после получения положительных результатов контроля массу передают на стадию фасовки, упаковки сбора в пачки.

Стадия 5. Фасовка, упаковка сбора в пачки с внутренним пакетом

Надевают респиратор и включают приточно-отливную вентиляцию. Фасовку в пакеты проводят вручную, отвешивая необходимую массу сбора для фасовки (по 100,0 г). Полученная готовая продукция отправляется на карантинное хранение.

Завершающим этапом производства сбора является отправка его на склад готовой продукции для дальнейшей реализации.

Таким образом, разработана технология АДС в промышленных условиях.

Глава 4. Физико-химические исследования и разработка методики стандартизации антидиабетического сбора

Отдельные растительные компоненты лекарственного сбора представляют собой комплекс БАВ, которые могут также входить в состав одного или нескольких составляющих. Значительное количество действующих веществ расширяет спектр фармакологического действия препарата, однако усложняет разработку методов контроля его качества. Поэтому необходимо провести исследования, в особенности по установлению БАВ, по которым возможно определение отдельного ЛРС в сборе.

4.1. Определение показателей качества сбора

Согласно требованиям ГФ XI, сборы - это смеси нескольких видов ЛРС, которые применяются в виде ЛС.

ЛРС, используемое для приготовления лекарственных растительных средств, должны отвечать требованиям общей статьи «Лекарственное растительное сырье» [24]. ЛРС должны быть по возможности свободными от загрязнений. В сырье не должны проявляться признаки гниения.

Внешние признаки АДС. Для микроскопического исследования сбора выделили отдельные компоненты и готовили из них микропрепараты.

По внешнему виду АДС представляет собой смесь кусков различной формы серовато-зеленого цвета, различных оттенков, с ароматным запахом.

По результатам просмотра сбора под лупой (10х) обнаружены кусочки корней в продольном сечении, видны мелкие и крупные частицы. При рассмотрении поверхности пробки видна желтая древесина в центре корня, окруженная бледно-серооливковой корой (*одуванчика корни*); кусочки листьев различной формы, тонкие, скученные, немного опущенные, яйцевидные, с клиновидным основанием, края перистым жилкованием серовато-зеленого цвета (*мелиссы листья*); частицы корней и корневищ (*хвоща полевого трава*); кусочки корней различной формы, продольно - морщинистые, плотные,

хрупкие, видна желтая древесина в центре корня, окруженная серовато-белой корой, цвет серовато-белый с вкраплениями темно - бурого и желтого цвета (*цикорий корни*).

Испытание потери в массе при высушивании

Потеря в массе при высушивании – это количество гигроскопичной влаги и летучих веществ в сырье.

Потерю массы проводили в трех сериях сырья. Полученные данные исследования приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. - Результаты определения потери в массе при высушивании лекарственное растительное сырьё

Номер серии	Потеря в массе при высушивании, %		
	1 проба	2 проба	3 проба
1	8,02	8,59	8,68
2	8,17	8,10	8,06
3	10,05	10,28	10,31

Согласно таблице 4.1 значительные потери составляют от 8,02% до 10,31%. Следовательно, потеря в массе при высушивании в среднем составляет не более 12 %.

Определение содержания общей золы в сборе

Согласно требованиям ГФ XI изд, сборы должны выдерживать испытания по определению общей золы. Общая зола из препарата содержит минеральные вещества ЛРС и минеральные примеси (земля, песок). Общую золу в препарате определяли в соответствии с общей статьей ГФ XI изд [27,28].

Испытания по определению общей золы проводили на 3 сериях препарата (таблица 4.2). Показатели общей золы составляют в сборе от 7,02% до 9,77%.

Ввиду этого, было предложено ввести методы контроля ЛС на АДС на уровне не более 10%.

Таблица 4.2. - Результаты определения содержания общей золы

Номер серии	Общая зола, %		
	1 проба	2 проба	3 проба
1	7,02	7,09	7,11
2	8,54	8,69	8,73
3	9,42	9,70	9,77

Определение в сбере золы, не растворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной

Согласно требованиям ГФ XI изд, сборы должны выдерживать испытания по определению золы, не растворимой в кислоте хлористоводородной. Для определения общей золы сырье сжигали и прокаливали до получения остатка, который не сгорает. Остаток содержит кремнеземы или силикаты. Завышенное содержание нерастворимой золы указывает на завышенное содержание минеральных примесей в ЛРС.

Эксперименты по определению золы проводили на 3 сериях препарата. Результаты приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3. - Результаты установки частиц нерастворимой золы

Номер серии	Зола, не растворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной, %		
	1 проба	2 проба	3 проба
1	1,29	1,29	1,28
2	1,32	1,36	1,39
3	2,42	2,40	2,41

Согласно данным таблицы 4.3, показатели золы, не растворимой в кислоте хлористоводородной, составляют от 1,29% до 2,42%. Отсюда следует,

что согласно полученным данным было предложено ввести пути контроля качества ЛС на АДС, согласно требованиям к золе, не растворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, не более 2,5 %.

Испытания на содержание тяжелых металлов

Сборы должны выдерживать испытания на определение тяжелых металлов в соответствии с требованиями ГФУ, п. 2.4.27 и 2.4.8, описанным в главе 2.

ГФУ регламентирует содержание тяжелых металлов следующим образом:

Тяжелые металлы (п. 2.4.8, метод А). Не более 0,01% (100 ppm), если ЛРС предназначено для приготовления сборов.

Испытания по определению тяжелых металлов проводили по методике, указанной в главе 2.

В результате исследования получили коричневую окраску испытуемого раствора менее интенсивную при сравнении с эталоном. Содержание тяжелых металлов в сборе составляет менее 0,01%.

4.2. Исследование биологически активных веществ сбора

4.2.1. Определение в сборе экстрактивных веществ

Экстрактивные вещества – это сухой остаток после упаривания и извлечения из ЛРС. Извлечение проводят с помощью воды, спирта этилового, спиртоводной смеси или органического растворителя. Извлечение содержит комплекс органических и неорганических соединений.

Одна из качественных характеристик сбора – наличие экстрактивных веществ, извлекаемых при помощи воды. Водой экстрагируются соединения флавоноидной природы, углеводы.

Содержание подобных веществ, извлекаемых при помощи воды, определяли по методике, описанной в главе 2. Результаты исследования приведены в таблице 4.4.

По результатам исследования уровень концентрации извлекаемых веществ варьировался от 22 % до 28 %.

Таблица 4.4. – Уровень концентрации веществ, извлекаемых водой

Номер серии	Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, %		
	1 проба	2 проба	3 проба
1	22,21	22,29	22,19
2	24,17	24,25	24,18
3	27,81	28,01	27,95

Согласно данным таблицы 4.4, содержание экстрактивных веществ составляет от 22,19% до 28,01%. Так, содержание экстрактивных веществ, извлекаемых при помощи очищенной воды в пересчете на совершенно сухой препарат, должно быть более 20 %.

4.2.2. Идентификация биологически активных веществ сбора

По химическому составу отдельных видов ЛРС разработанного нами сбора можно определить, что чаще всего он имеет такие группы БАВ, как флавоноиды и полисахариды (инулин), которые определенным образом отвечают за терапевтическое действие препарата. Поэтому именно для этих БАВ нам было необходимо разработать методики их анализа.

БАВ травы хвоща, листьев мелиссы составляют флавоноиды. Флавоноиды являются одними из наиболее распространенных природных кислородсодержащих гетероциклических соединений, объединенных общим структурным составом С6 – С3 – С6.

Разнообразие химической структуры флавоноидов обусловлена содержанием ряда радикалов в части ароматической молекулы, уровнем гликозилирования, местом присоединения остатков углеводов и их происхождением, а также другими факторами, влияющими как на выбор экстрагента при выделении, так и на методы их идентификации. Чаще всего применяют селективную (выборочную) экстракцию и методы хроматографии.

4.2.2.1. Идентификация флавоноидов

Определение флавоноидов было проведено методом тонкослойной хроматографии в соответствии с требованиями ГФУ, п. 2.2.27 [39].

Наиболее достоверные результаты при проведении хроматографических исследований можно получить при использовании веществ-свидетелей, в качестве которых нами использовали лютеолин, гиперозид. Поскольку флавоноидный состав препарата значительно больше, чем три выбранных вещества, такие как образцы сравнения, на хроматограмму также наносили вытяжки из отдельных компонентов сбора, которые содержат флавоноиды, а именно из травы хвоща и листьев мелиссы.

Схема хроматограммы флавоноидов после обработки раствором дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира и раствором макрогола 400 приведена на рисунке 4.1.

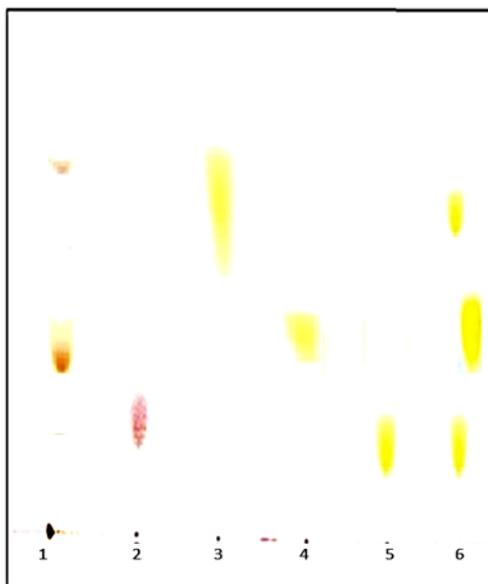


Рисунок 4.1 – Схема хроматограмма водной вытяжки антидиабетического сбора, после обработки хроматограммы раствором дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира и раствором макрогола 400:

1 - вытяжка из травы хвоща полевого; 2 - вытяжка из листьев мелиссы лекарственной; 3 - раствор стандартного образца гиперозида (2,5 мкг); 4 - раствор стандартного образца лютиолина (1 мкг); 5 - раствор стандартного образца кверцетина (2,5 мкг); 6 –вытяжка из АДС.

Условия хроматографии, Силикогель 60 F₂₅₄ система растворителей: этилацетат, уксусная кислота, ледяная муравьиная кислота, вода (100:11:11:26).

После проявления хроматограммы и визуального их осмотра при УФ-лучах, отмечалось наличие 3 участков адсорбции, которые приобретали желтую окраску Rf 0,68 (гиперазид), Rf 0,12 (кверцетин), Rf 0,42 (лютеолин).

4.2.2.2. Идентификация инулина и фруктозы

Определение составляющих инулина и фруктозы девясила, цикория и одуванчика выполнялось в тонком слое сорбента. При проведении хроматографии применялась восходящая методика с использованием пластинок фирмы «Сорбфил- ПТСХ-АФ-А-УФ».

В роли индикаторного раствора применялся тимоловый синий, 0,1%-ный раствор в 20%-ном спирте и разведенная серная кислота. Описание данной методики приведено в главе 2.

С нанесением по 20 мкл водной вытяжки, 0,5% водного раствора фруктозы и 0,004% водного раствора инулина на пластинке «Сорбфил- ПТСХ-АФ-А-УФ» для хроматографии. Кроме того, применялись 6 различных растворителей. В результате, во время применения воды окрашенные участки адсорбции выделялись в зонах фронта. При этом при использовании 95% этилового спирта участки адсорбции приобретают красно-оранжевую окраску; при использовании таких комбинаций растворителей, как изопропанол – этилацетат (6:1); н – бутанол – уксусная кислота – диэтиловый эфир – вода (9:6:3:1), участки адсорбции локализовались на начальных линиях: при использовании пропанол – этилацетат – вода (6:1:3) наличие явных участков адсорбции не отмечалось и лишь при применении системы изопропанол – вода (4:1) данные участки адсорбции приобретали красно-оранжевую окраску с Rf 0,62, который характерен для инулина, и Rf 0,66, который характерен для фруктозы (рисунок 4.2). Продолжительность периода насыщения камеры составляет 120 минут (120 мин). В роли стандартных образцов применялись инулин и фруктоза, при этом также применялась система растворителей изопропанол-вода (1:4).

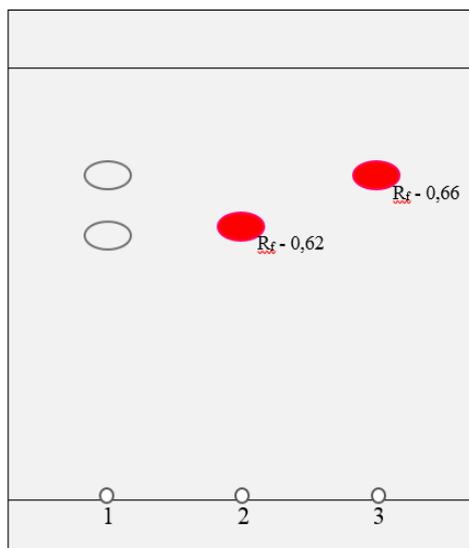


Рисунок 4.2. – Схематическое изображение хроматографического исследования содержания инулина и фруктозы в анализируемом сборе:

1 –экстракция из сбора; 2 – раствор инулина; 3 – раствор фруктозы. Соотношение содержания изопропанола к воде в индикаторном растворе составляет 4:1. Для проявления хроматограмм применялся 20% спиртовый раствор тимола, а также разведенная серная кислота

Таким образом, при использовании растворителей изопропанол–вода (в соотношении 4 к 1) экстрагируемые вещества окрашиваются в красно – оранжевый цвет с R_f 0,62, что характерно для инулина, и R_f 0,66, что характерно для фруктозы.

Таким образом, из проведенного ТСХ – анализа можно заключить, что в водной вытяжке АДС идентифицированы флавоноиды (кверцетин, гиперозид, лютеолин) и полисахариды (инулин, фруктоза).

4.3. Количественное определение суммы флавоноидов

Содержание суммы флавоноидов определяли в пересчете на абсолютно сухой препарат, по методике, приведенной в главе 2.

Для количественного определения содержания флавоноидов в сборе (в процентах) в пересчете на гиперозид мы использовали спектрофотометрию по методике, описанной в Европейской фармакопее (монография *Calendula flower*). Для расчета суммы флавоноидов использовали показатель поглощения комплекса гиперозида из алюминия хлорида реактивом с длиной волны 425 нм.

Спектр поглощения раствора препарата, полученный при определении содержания суммы флавоноидов, приведен на рисунке 4.3.

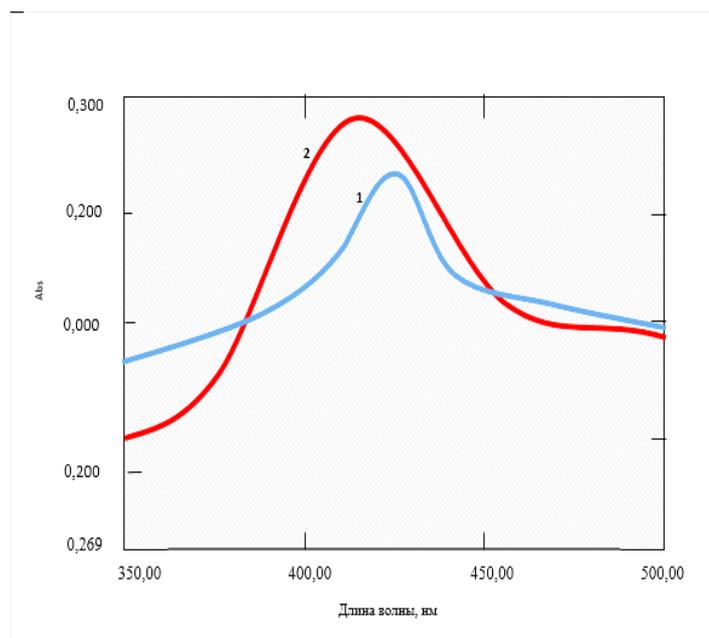


Рисунок 4.3. – Спектры поглощения комплексов флавоноидов с алюминием хлоридом: 1 – извлечение из АДС; 2 – СО гиперозида

Как можно наблюдать на рисунке 4.3, положение максимума на спектре раствора препарата полностью совпадает с длиной волны, указанной в монографии, по которой проводилось определение при длине волны 425 нм.

Для оценки разработанной методики анализа был проведен ряд параллельных измерений и статистическая обработка полученных результатов. Полученные данные отражены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Метрологическая характеристика спектрофотометрического метода определения суммы флавоноидов в антидиабетическом сборе

Концентрация флавоноидов, % (n)	f	Среднее значение (X _{сер.})	Дисперсия (S ²)	Среднее квадратическое отклонение (S _x)	Доверительный интервал (Δx)	Относительная погрешность (ε, %)
0,437	5	0,4425	$2,95 \cdot 10^{-5}$	0,005431	0,005699	1,2
0,439						
0,442						
0,451						
0,439						
0,447						

Из таблицы 4.5 можно видеть, что среднее значение концентрации флавоноидов в АДС составило 0,4425%.

4.4. Определение количества полисахаридов (фруктозанов и фруктозы)

При исследовании количественного содержания фруктозанов и фруктозы в АДС применялся способ, который заключается в определении оптической плотности продуктов взаимодействия фруктозы с резорцином в условиях кислой среды. Полученные при этом результаты отражены на рисунке 4.4 [109].

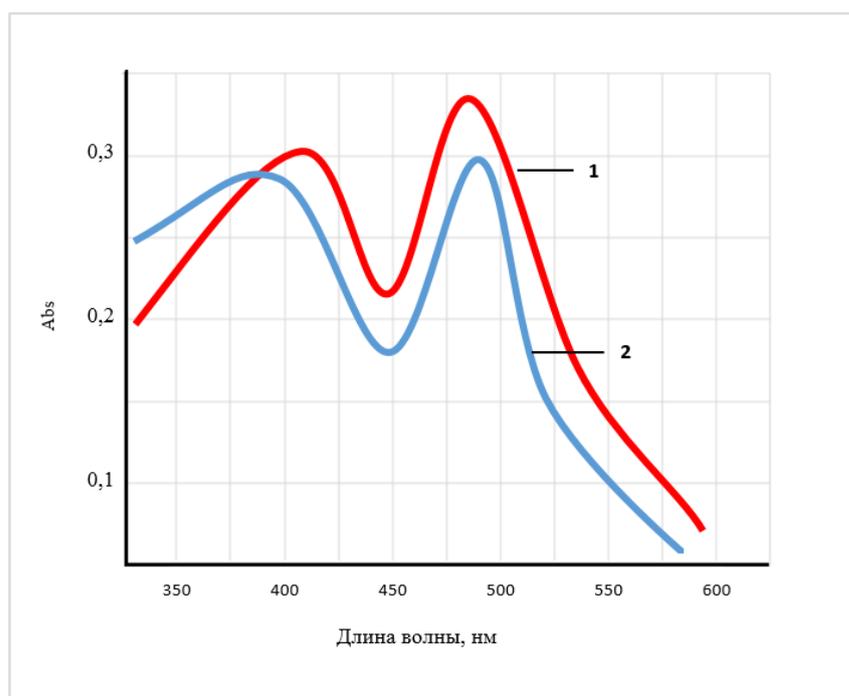


Рисунок. 4.4. – Спектры поглощения продуктов реакции экстракционного из АДС раствора инулина с резорцином в кислой среде; 1 – рабочий стандартный образец инулина; 2 –извлечения из АДС

Длина волны при определении оптической плотности составляла 483 нм. во время регистрации спектра поглощения продуктов наблюдаются два пиковых значения при длине волн 420 и 483 нм. Также было установлено совпадение наиболее высоких значений спектров поглощения инулина и извлечения из АДС.

Таблица 4.6. - Метрологические показатели способа количественного исследования суммы фруктозанов и фруктозы в АДС

f	\bar{X} , г	$S_{\bar{x}}$	P,%	T(p,f)	$\Delta_{\bar{x}}$	A \pm %
4	4,07	0,09	95	2,78	0,31	7,61

Таким образом, ошибка единичного анализа при 95% ДИ составляла не более $\pm 7,61\%$.

Таблица 4.7. – Уровень суммарной концентрации фруктозанов и фруктозы в АДС

Номер образца АДС	Показатель оптической плотности раствора	Уровень суммарной концентрации фруктозанов и фруктозы при пересчете на инулин, в %
1	0,396	4,35
2	0,381	4,27
3	0,346	3,78
4	0,341	3,72
5	0,384	4,24

В таблице 4.7 были проанализированы 5 образцов АДС. Содержание суммы фруктозанов и фруктозы в АДС колебалось от 3,72 до 4,35%.

С целью определения наиболее благоприятных условий для извлечения суммы фруктозанов и фруктозы из исследуемого образца изучали такие характеристики, как: уровень измельченности сырья, вид экстрагента, процентные доли содержания сырья и экстрагента, характер нагревания, продолжительность процесса экстракции и ее кратность (таблица 4.8).

Согласно данным таблицы 4.8, наиболее оптимальными условиями экстракции фруктозанов и фруктозы являются: экстрагент – вода очищенная равно 1:50, время экстракции - 60 мин, уровень измельченности сырья в 2 мм,

общее количество процессов экстракции – 2, температура подогревания при исследовании с водяной баней – 100⁰С.

Таблица 4.8. – Характер условий экстракции и наблюдаемые при этом показатели суммарного содержания фруктозанов и фруктозы в составе АДС (n=5)

Наименование показателя	Содержание суммы фруктозанов и фруктозы в пересчет на инулин, %
Измельченность сырья, мм	
1	3,95±0,13
2	4,59±0,10
3	4,34±0,12
4	3,53±0,09
Вид экстрагента	
Вода очищенная	4,61±0,11
40% этанол	4,57±0,10
70% этанол	4,44±0,12
95% этанол	3,83±0,10
Количество сырья по отношению к количеству экстрагента	
1:50	4,69±0,12
1:100	4,37±0,10
1:200	4,14±0,12
1:250	3,83±0,10
Температура подогревания при исследовании с водяной баней	
Без нагревания	3,29±0,12
40 ⁰ С	3,78±0,10
60 ⁰ С	4,24±0,12
80 ⁰ С	4,56±0,10
100 ⁰ С	4,72±0,10
Продолжительность извлечения сырья, мин	
15	3,82±0,12
30	4,32±0,11
45	4,44±0,10
60	4,69±0,10
Количество процессов экстракции	
1	3,79±0,10
2	4,34±0,10
3	4,70±0,12
4	4,60±0,10

Метрологические показатели рекомендуемого нами способа приведены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 - Метрологические показатели способа количественного анализа уровня суммарной концентрации фруктозанов и фруктозы в АДС

f	\bar{X} , г	$S_{\bar{x}}$	P, %	T(p,f)	$\Delta_{\bar{x}}$	A ± %
9	4,33	0,19	95	2,78	0,27	6,23

Таким образом, ошибка единичного анализа при 95% ДИ составляла не более ±6,23 %.

Для установления наличия либо отсутствия систематической ошибки в рекомендуемом методе нами применялся также метод добавок стандарта инулина (таблица 4.10).

Таблица 4.10 - Количественные показатели при определении суммарной концентрации фруктозанов и фруктозы в АДС с применением метода добавок фруктозана (n=3)

Установленный суммарный показатель содержания фруктозанов и фруктозы в 100 г образца	Количество используемого го фруктозана на 100 г образца	Ожидаемое количество суммарного содержания фруктозанов и фруктозы, в 100 г образца	Фактическое количество суммарного содержания фруктозанов и фруктозы, в 100 г образца	Относительная ошибка, %
4,52	2,16	6,68	5,61	2,14
4,67	2,10	6,77	5,23	1,72
4,80	1,34	6,14	5,97	2,51

Таким образом, установлено отсутствие систематической ошибки, о чем свидетельствуют более низкие значения относительной ошибки способа добавок относительно ошибка единичного анализа, которая составляет ±6,23%. Данным способом были исследованы 5 образцов АДС (таблица 4.11).

Таблица 4.11. - Уровень концентрации фруктозанов и фруктозы в АДС (n=5)

Образец	Уровень концентрации фруктозанов и фруктозы, %
1	4,20±0,10
2	4,89±0,12
3	4,67±0,10
4	3,83±0,10
5	4,05±0,12

Таким образом, уровень концентрации фруктозанов и фруктозы составляет от 3,83±0,10% до 4,89±0,29%.

4.5. Исследование макро- и микроэлементного состава сбора

В регулировании углеводного обмена человека принимают участие многие микроэлементы, например, Zn, Cu, Mn, Se, Cr и т.д. Zn входит в структуру инсулина, увеличивает продолжительность его сахароснижающего действия. Гипергликемия приводит к увеличению экскреции Zn из организма, ухудшает течение СД и их осложнений. Дефицит Zn способствует развитию оксидативного стресса и разрушению клеток [63].

Факт, что хром повышает активность инсулина, он является центральным атомом в молекуле гормоноподобного вещества – фактора усвоения глюкозы (GTF – glucose tolerance factor), который функционирует в сочетании с инсулином и обеспечивает транспортировку глюкозы через клеточные мембраны. Дефицит Cr играет роль в формировании диабетической нейропатии [63,170].

Существуют данные о связи между развитием СД и содержанием в организме Se. Недостаточность в организме Mn может способствовать развитию СД 2 типа [63].

Эти факты свидетельствуют о необходимости контроля содержания микроэлементов и его коррекции с помощью рационального питания.

С целью экспериментального обоснования целесообразности использования, разработанного АДС для профилактики и лечения СД необходимо провести ряд фармакологических исследований. Однако данную возможность дают не только исследования *in vivo*, но и определение элементного состава фитопрепарата, поскольку макро - и микроэлементы также обуславливают терапевтическую активность ЛС. Исследования элементного состава проводили на базе факультета химии ТНУ методом атомно – адсорбционной спектроскопии.

В процессе приготовления водной вытяжки, после экстракции из растительного материала, минеральные вещества переходят в водный раствор, в котором их количество зависит от исходного содержания химических элементов в ЛРС.

Целесообразным было проведение исследований по определению элементного состава сбора, результаты которого представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12. - Химические элементы антидиабетического сбора

Химический элемент	Содержание, мг / 100 г	Химический элемент	Содержание, мг / 100 г
Fe	63	Cu	0,28
Si	630	Zn	16
P	150	Na	120
Al	160	K	2370
Mn	20	Cr	20
Mg	355	Co	<0,03
Pb	<0,03	Cd	<0,01
Ni	0,24	As	<0,01
Se	0,40	Hg	<0,01
Ca	630		

Согласно полученным данным, в сборе установили наличие 19 минеральных элементов. Содержание макроэлементов из числа идентифицированных в сборе возможно разместить в порядке убывания их доли следующим образом: K > Ca > Mg > P > Na > Cr.

Среди микроэлементов в разработанном сборе преобладает кремний (630 мг/100г), в меньшем количестве содержатся алюминий, железо, марганец, цинк. Такие микроэлементы, как свинец, кобальт, кадмий, арсен, ртуть найдены в незначительных количествах.

Таким образом, установлено наличие и количественное содержание 19 макро - и микроэлементов, что позволяет рассматривать водную вытяжку с АДС как перспективное средство для профилактики и терапии СД, которое обладает способностью корректировать нарушенный минеральный обмен веществ.

4.6. Микробиологические исследования

Согласно общим требованиям ГФ РФ XIII изд., ОФС.1.2.4.0002.15 (Лекарственные растительные препараты), для растительных лекарственных средств, к которым перед употреблением добавляют кипящую воду, мы определяли следующие показатели: общее число аэробных микроорганизмов в препарате должно быть не более 10^7 бактерий, грибов – 10^5 в грамме, *Escherichia coli* – не более 10^2 в грамме. Испытания проводили согласно методике, указанной во 2 главе. Результаты приведены в таблице 4.13.

Таблица 4.13. - Результаты периодического контроля микробиологической чистоты антидиабетического сбора в процессе хранения

Срок хранения, мес.	Количество колониеобразующих единиц в 1 г		Наличие бактерий семейств <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i>	Исследования на отдельные виды микроорганизмов (<i>E.coli</i>)
	бактерий	грибов		
Образцы, хранившиеся в прохладном месте				
Начало	<10	<10	отсутствуют	<10
3	<10	<10	отсутствуют	<10
6	<10	<10	отсутствуют	<10
9	<10	<10	отсутствуют	<10
12	<10	<10	отсутствуют	<10

Продолжение таблицы 4.13

15	<10	<10	отсутствуют	<10
18	<10	<10	отсутствуют	<10
21	<10	<10	отсутствуют	<10
24	<10	<10	отсутствуют	<10
Образцы, хранившиеся при комнатной температуре				
Начало	<10	<10	отсутствуют	<10
3	<10	<10	отсутствуют	<10
6	<10	<10	отсутствуют	<10
9	<10	<10	отсутствуют	<10
12	<10	<10	отсутствуют	<10
15	<10	<10	отсутствуют	<10
18	<10	<10	отсутствуют	<10
21	<10	<10	отсутствуют	<10
24	<10	<10	отсутствуют	<10

Из таблицы 4.13 можно сделать вывод, что исследуемый сбор отвечает требованиям ГФ РФ XIII изд., которые предъявляются к этой лекарственной форме.

4.7. Исследование стабильности сбора в процессе хранения

С целью определения стабильности образцы сбора (3 серии) хранились в сухом, темном месте при температуре 20 °С. Наблюдали в течение 24 месяцев. В течение указанного срока разработанное средство каждые 3 месяца до 1 года и каждые 6 месяцев от 1 года до 24 месяцев хранения подвергали анализу для установления соответствия спецификации по следующим показателям: органолептические характеристики, макроскопический анализ, содержание общей золы, содержание золы, которая не растворяется в хлористоводородной кислоте.

Регулярно проводились качественные реакции для подтверждения наличия основных групп действующих веществ и определяли количественное содержание суммы флавоноидов и инулина.

Исследован сбор на микробиологическую чистоту, используя образцы изготовленных серий (из них сделаны смывы). В эксперименте использовали стандартные питательные среды. Каждую серию сред проверяли на ростовые качества согласно нормативным документам путем инокуляции соответствующих тест-штаммов микроорганизмов.

Исследования на микробиологическую чистоту проводили методом прямого посева на специальные жидкие питательные среды и выдерживали образцы в термостатах, наблюдая за ними в течение 28 дней. Нейтрализацию антибактериальных свойств, исследуемых образцов проводили инактиватором-полисорбатом-80 и лецитином. Согласно полученным результатам, в течение указанного периода сбор выдерживал испытания на микробиологическую чистоту согласно требованиям, указанным в ГФ РФ XIII изд. Не наблюдался рост дрожжевых и плесневых грибов, не отмечался рост *S. aureus* и *P. aeruginosa*, количество аэробных микроорганизмов не превышало 200 КОЕ/г.

В результате проведенного исследования установили также, что в течение всего указанного срока наблюдения показатели качества, по которым контролировали сбор. Результаты представлены в таблице 4.14.

Как видно из таблицы 4.14 приведенных результатов, в течение 24 месяцев сборы, заложенные на хранение, при 20,0⁰С температурных режимах по внешним признакам, запаху и вкусу соответствуют начальному показателю и требованиям ГФ РФ XIII изд.

Таким образом, в ходе исследований сроков хранения установлено, что общая зола находится в пределах 8,47-8,71%, зола, нерастворимая в 10% хлористоводородной кислоте – в пределах 1,35-1,37%, потеря в массе при высушивании не превышала 14% и находится в пределах 8,60–10,52%. Содержание экстрактивных веществ в сборе в течение хранения, составляет 27,26-28,43%. Проведенным анализом подтверждено, что в исследуемых образцах сбора содержатся основные группы действующих веществ. Хроматографическим анализом установлено наличие основных компонентов фенольной природы в сборе.

Таблица 4.14. - Результаты исследования стабильности антидиабетического сбора при температуре хранения 20⁰С пакетах полиэтиленовых, вложенных в пачки из картона(n=5)

Показатель качества	Срок хранения								
	В момент изготовления, %	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	15 мес.	18 мес.	21 мес.	24 мес.
Внешний вид	Смесь кусочков разной формы серовато-зеленого цвета, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 10 мм по ТУ 3618-001-39436682-98. Запах сильный, ароматный; вкус пряный, специфический								
Общая зола, %	8,47±0,18	8,67±0,17	8,51±0,18	8,68±0,15	8,60±0,24	8,58±0,27	8,71±0,25	8,65±0,27	8,57±0,17
Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, %	1,35±0,04	1,35±0,05	1,36±0,04	1,36±0,04	1,37±0,03	1,36±0,05	1,36±0,06	1,35±0,04	1,36±0,05
Потеря в массе при высушивании, %	9,60±0,19	9,73±0,25	9,61±0,17	9,79±0,22	9,64±0,28	9,85±0,32	10,52±0,35	10,20±0,31	10,13±0,39
Экстрактивные вещества, %	28,43±0,12	28,14±0,61	28,12±0,54	27,26±0,37	27,41±0,44	27,41±0,44	27,71±0,45	27,52±0,57	27,41±0,69
Тождество:									
- инулина	На хроматограмме выделяются 3 зоны красно- оранжевого цвета, соответствующие зонам, указанным в требованиях;								
- флавоноидов	На хроматограмме выделяются зоны, окрашенные в желтый цвет, соответствующие зонам компонентов в соответствии травы хвоща полевого, листьев мелиссы лекарственной								
Количественное определение флавоноидов в пересчете на гиперозид, %	0,42±0,02	0,42±0,02	0,40±0,02	0,39±0,01	0,40±0,03	0,39±0,02	0,39±0,02	0,39±0,03	0,40±0,03
Количественное определение инулина, %	4,15±0,02	4,15±0,02	4,10±0,03	4,12±0,02	4,12±0,02	4,11±0,02	4,10±0,02	4,11±0,02	4,11±0,02
Микробиологическая чистота:									
- бактерий	1,7x 10 ³	Отвечает							
- грибов	35	Отвечает							
- Echerichia coli	<10	Отвечает							

Сумма БАВ (флавоноидов) в пересчете на гиперозид в течение срока хранения составляет 0,39-0,42%, содержание инулина в препарате составляет 4,10-4,15 %.

Учитывая результаты проведенных исследований, можно отметить, что разработанный АДС в пачках с внутренним пакетом из полиэтилена остается стабильным в течение 24 месяцев хранения его в сухом, темном месте. В результате чего срок годности фитопрепарата к применению составляет не менее 2 лет.

Глава 5. Исследование биологической безвредности и специфической активности антидиабетического сбора

5.1. Исследование биологической безвредности сбора

5.1.1. Исследование острой токсичности антидиабетического сбора

Параметры острой токсичности АДС были исследованы на лабораторных крысах обоих полов.

Исследования проводили на 24 разнополых белых крысах массой 208–225г.

В эксперименте использовали водную вытяжку АДС, приготовленный в соотношении 1:10. Перед введением АДС крысы оставались без корма в течение ночи. АДС вводили внутривентрикулярно в максимально возможных объёмах для данного вида животных (5 мл/200 г. массы тела) дробно, с интервалом в 3 часа в дозе 60 мл/кг (суммарная доза) с помощью шприца через металлический зонд [47]. Животные контрольных групп получали эквивалентный объём дистиллированной воды.

Действие АДС на организм экспериментальных животных оценивали в динамике в течение 2 недель. Определяли массу тела (исходное состояние, на 3, 7 и 14 сутки), оценивали общее состояние животных после введения АДС (внешний вид, дыхание, слюноотделение, мочеиспускание и дефекация) [47].

По окончании срока наблюдения животных подвергали вскрытию и проводили макроскопическое обследование: осмотр внешнего состояния, внутренних органов грудной полости (сердце, тимус, легкие) и брюшной полости (печень, селезенка, семенники), а также почек и надпочечников. Определяли абсолютную и относительную массу (коэффициент массы) внутренних органов (КМ, %), последнюю рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{КМ органа, \%} = \text{масса органа (г)} / \text{масса животного (г)} \times 100 \%$$

Результаты исследования приведены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. – Результаты исследования острой токсичности антидиабетического сбора

Группа животных	Доза, мл/кг	Количество животных	
		самцы	самки
Крысы			
Контроль (вода)	60	6	6
АДС	60	6	6

Результаты полученных данных обработаны исходя из средних значений, их стандартных ошибок или максимального и минимального показателей. Для оценки межгрупповых различий применены параметрические и непараметрические методы анализа. Принят уровень значимости $p < 0,05$ [81].

В ходе наблюдения признаков интоксикации у животных не было. Также не отмечалось нарушений основных интегральных показателей состояния и поведения животных.

По результатам, указанным в таблице 5.2, масса тела экспериментальных животных при внутрижелудочном введении АДС не отличалась от группы контроля ни у самцов, ни у самок. Прирост массы животных значимо не изменялся.

По окончании наблюдения (14 сутки), животных подвергли эвтаназии для последующего патоморфологического осмотра внутренних органов. Была определена абсолютная масса внутренних органов для расчета их относительных коэффициентов массы. Результаты приведены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 - Влияние антидиабетического сбора при внутрижелудочном введении на динамику массы тела (г) крыс, $n=6$, $M \pm m$

Срок наблюдения	Контроль (вода), 60 мл/кг	АДС, 60 мл/кг	Контроль (вода), 60 мл/кг	АДС, 60 мл/кг
	Самцы		Самки	
Исходное состояние	225±6	223±5	216±6	208±7
3 день	226±4	224±5	221±6	209±7

Продолжение таблицы 5.2

7 день	241±3	234±4	227±6	227±5
14 день	253±4	246±5	249±3	240±6

Примечание. n - количество животных в каждой группе

Показано, что применение АДС в максимальных дозах не оказывало существенного влияния на массу большинства внутренних органов (таблица 5.3).

Таблица 5.3. - Влияние антидиабетического сбора при внутрижелудочном введении на коэффициенты масс (%) внутренних органов крыс, M (Min÷Max)

Внутренний орган	Контроль (вода), 60 мл/кг	АДС, 60 мл/кг	Контроль (вода), 60 мл/кг	АДС, 60 мл/кг
	самцы		самки	
Печень	3,25 (2,97÷3,54)	3,30 (2,89÷3,79)	2,84 (2,56÷3,33)	2,75 (2,38÷3,05)
Правая почка	0,36 (0,31÷0,39)	0,38 (0,35÷0,42)	0,30 (0,26÷0,33)	0,30 (0,26÷0,35)
Левая почка	0,36 (0,33÷0,41)	0,38 (0,35÷0,42)	0,31 (0,27÷0,35)	0,29 (0,25÷0,34)
Сердце	0,32 (0,26÷0,34)	0,35 (0,26÷0,35)	0,30 (0,25÷0,34)	0,31 (0,29÷0,34)
Легкие	0,64 (0,52÷0,74)	0,67 (0,60÷0,72)	0,62 (0,51÷0,72)	0,59 (0,55÷0,63)
Селезенка	0,40 (0,34÷0,494)	0,43 (0,34÷0,51)	0,41 (0,31÷0,53)	0,40 (0,35÷0,48)
Надпочечники	0,017 (0,013÷0,026)	0,016 (0,013÷0,020)	0,026 (0,019÷0,032)	0,027 (0,022÷0,032)
Тимус	0,089 (0,056÷0,158)	0,095 (0,076÷0,115)	0,149 (0,094÷0,232)	0,178 (0,090÷0,256)
Правый семенник	0,68 (0,59÷0,72)	0,68 (0,61÷0,71)	-	-
Левый семенник	0,72 (0,62÷0,76)	0,71 (0,63÷0,78)	-	-

Примечание. Для статистического анализа данных использован критерий Манна-Уитни; n - количество животных в каждой группе.

Как показал патоморфологический обзор, животные всех экспериментальных групп были нормальной упитанности. Кожа в зоне ануса чистая, фекальные массы сформированы. Региональные лимфатические узлы на ощупь не увеличены. Тестикулы расположены в мошонке, подвижные. Глаза, нос и другие естественные отверстия чистые. При вскрытии грудной полости легкие на ощупь эластичные, бледно-розовые, без спаек. Расположение органов средостения соответствует норме. Тимус варьирует по размеру, конусообразной формы с четкими двумя частицами, блестящий, мягкий на ощупь, серо-розового цвета. Сердце обычной конфигурации. Полости левого и правого желудочков узкие, в полости сердечной сумки жидкости не обнаружено, поверхность эпикарда без особенностей, миокард на разрезе едва волокнистый. Расположение органов брюшной полости анатомически правильное, брюшина бледно-розовая, в полости инородного содержимого не найдено. В печени хорошо видны все частицы, капсула не напряжена, края частиц не закругленные, поверхность органа гладкая, без узелковых образований, паренхима на разрезе равномерного красно-коричневого цвета. В поджелудочной железе нет признаков кровоизлияния, склероза и жировых некрозов. Селезенка упругая, красно-вишневого цвета. Капсула почек легко снимается, на разрезе органа четко видны плотные, разные по цвету слои. Надпочечники обычные. Желудок и кишечник без изменений. Форма, размеры и плотность семенников и яичников экспериментальных крыс не отличались от группы контроля.

При однократном внутрижелудочном введении АДС в дозе 60 мл/кг крысам (самцам и самкам) гибели животных не установлено.

Исходя из результатов эксперимента можно сделать вывод, что в соответствии с классификацией веществ К. К. Сидорова, АДС относится к VI классу токсичности – относительно безвредные вещества ($LD_{50} > 15$ мл/кг).

5.1.2. Исследование хронической токсичности антидиабетического сбора

Исследование хронической токсичности АДС проводили в условно-терапевтической дозе 5 мл/кг, установленной при исследовании специфической активности, и в дозе 20 мл/кг, что превышала условно-терапевтическую в четыре раза и была близка к максимально вводимой при однократном внутрижелудочном введении крысам [47]

Для эксперимента использовали самцов крыс массой тела 165-180 г, самок 160-180 г, возраст животных на момент начала эксперимента составил 3-3,5 месяца. В эксперименте использовано 36 крыс (18 самцов, 18 самок). Всех крыс разделили на 3 группы по 12 животных в каждой (6 самцов, 6 самок). Результаты исследования хронической токсичности АДС приведены в таблице 5.4.

Таблица 5.4. - Результаты исследования хронической токсичности антидиабетического сбора

Экспериментальная группа	Количество животных	
	самцы	самки
Контроль	6	6
АДС, 5 мл/кг	6	6
АДС, 20 мл/кг	6	6

В конце эксперимента проводили оценку токсического действия АДС на основании изменений периферической крови, функционального состояния печени, почек, центральной нервной (ЦНС) и сердечно-сосудистой систем (ССС).

Массу тела животных регистрировали в динамике: исходное состояние, 7, 14, 21 и 30 день. Оценка влияния средства на состояние ЦНС животных проводили по методу «открытого поля» в конце срока введения (30 дней).

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали у животных в состоянии легкого наркоза во II стандартном отведении [116]. Анализировали

продолжительность интервалов RR, PQ, QRS и QT, а также амплитуды зубцов P, R, и T; определяли частоту сердечных сокращений.

Оценку влияния средства на состояние печени и метаболические процессы проводили биохимическим показателем крови в конце срока наблюдения (30 дней) [47]. Измеряли активность аланин- и аспаргатаминотрансферазы (АлАТ и АсАТ) – с 2,4-динитрофенилгидразином; ферментативно-фотометрическими методами определяли содержание холестерина (ДДС, Россия).

Для оценки секреторной функции канальцев почек использовали 2,5 % нагрузку водой. Определяли реакцию мочи с помощью диагностической полоски, плотность мочи – весовым методом. В моче определяли концентрацию мочевины уреазным методом, креатинина – по реакции Яффе. Содержание мочевины и креатинина рассчитывали с учетом объема собранной мочи за 3 часа и массы тела животных (мкмоль/3 часа/100 г).

На 30-й день, после вскрытия животных, оценивали макроскопическое состояние внутренних органов и систем (легкие, сердце, печень, почки, пищевод, желудок), определяли абсолютную массу внутренних органов (сердце, легкие, печень, почки, селезенка, надпочечники, семенники, тимус) для дальнейших расчетов коэффициентов массы (КМ).

Морфологические исследования. Макроскопическое исследование включало: внешний осмотр животных, осмотр внутренних органов грудной, брюшной и тазовой полостей. После исследования внутренних органов, их взвешивали и рассчитывали массовые коэффициенты внутренних органов подопытных животных по формуле:

$$\text{КМ органа, \%} = \frac{\text{масса органа (г)}}{\text{масса животного (г)}} \times 100 \%$$

Данные обрабатывались отдельно для разных полов животных.

По результатам исследования, при внутрижелудочном введении АДС в дозе 5 мл/кг и 20 мл/кг в течение 30 дней у подопытных животных признаков интоксикации и летальных исходов не наблюдали.

Результаты влияния АДС на динамику массы тела при внутрижелудочном введении в течение 30 дней приведены в таблице 5.5.

Таблица 5.5. - Влияние антидиабетического сбора в дозах 5 и 10 мл/кг на динамику массы тела (г) крыс при внутрижелудочном введении в течение 30 дней ($M \pm m$), n=6

Срок исследования	Группа животных		
	Контроль	5 мл/кг	20 мл/кг
самцы			
Исходные данные	165±2	165±3	164±3
1 неделя	175±2*	176±4*	175±3
2 неделя	180±3*	185±4*	180±4
3 неделя	187±3*	188±5*	183±5*
30 дней	197±1*	194±4*	192±6*
самки			
Исходные данные	180±8	175±7	175±8
1 неделя	187±7	180±6	184±8
2 неделя	191±7	181±6	186±6
3 неделя	191±5	183±7	189±6
30 дней	192±6	185±6	196±5

Примечания: * – отличия статистически значимы при сравнении с исходными данными (критерий Ньюмена-Кейлса); n – количество животных в каждой группе

На седьмой день исследования в группе контрольных самцов отмечали достоверное увеличение массы тела крыс относительно исходных значений, которое сохранялось до конца эксперимента.

Все животные имели положительный прирост массы тела относительно исходных значений, который по выраженности не отличался от контрольных животных.

Полученные данные и результаты статистического анализа не выявили статистически значимых отклонений в скорости прироста массы тела у самок

крыс, которым вводили АДС в различных дозах в течение 30 дней, от животных контрольной группы. Это подтверждает то, что АДС не влияет негативно на динамику массы тела животных.

Исходя из этого, при введении АДС в дозах 5 и 20 мл/кг в течение 30 дней наблюдали положительную динамику прироста массы тела животных относительно исходных значений, как у самцов, так и у самок крыс.

Результаты тестирования состояния ЦНС животных обоим полов при длительном применении АДС (30 дней), приведены в таблице 5.6.

Таблица 5.6. - Результаты изучения влияния антидиабетического сбора на показатели функционального состояния ЦНС у крыс при внутрижелудочном введении в течение 30 дней, $M (Min \div Max)$, $n=6$

Показатель	Группа животных		
	Контроль	5 мл/кг	20 мл/кг
самцы			
Количество пересечений	7,50 (2÷18)	6,67 (0÷18)	3,67 (0÷12)
Количество вертикальных стоек	0,83 (0÷2)	1,50 (0÷5)	0,67 (0÷3)
Количество заглядываний в норки	1,00 (0÷4)	0,50 (0÷2)	1,17 (0÷3)
Количество дефекаций	1,33 (0÷4)	1,00 (0÷4)	1,17 (0÷3)
Количество уринаций	1,00 (0÷2)	0,50 (0÷1)	0,67 (0÷1)
Количество умываний	0,33 (0÷2)	0,33 (0÷2)	0,00 (0÷0)
Сумма эмоциональной активности	2,67 (1÷5)	1,83 (0÷4)	1,83 (0÷4)
Сумма всех активностей	12,00 (6÷25)	10,50 (1÷24)	7,33 (2÷17)
самки			
Количество пересечений	14,83 (0÷43)	15,33 (4÷34)	13,17 (0÷38)
Количество вертикальных стоек	2,33 (0÷5)	3,00 (0÷6)	2,33 (0÷4)
Количество заглядываний в норки	0,83 (0÷2)	0,83 (0÷2)	0,83 (0÷2)
Количество дефекаций	0,83 (0÷2)	1,83 (0÷5)	2,33 (0÷6)
Количество уринаций	0,83 (0÷3)	0,83 (0÷2)	0,50 (0÷1)
Количество умываний	1,33 (0÷2)	0,67 (0÷2)	0,33 (0÷1)
Сумма эмоциональной активности	3,00 (0÷6)	3,33 (2÷6)	3,17 (0÷7)
Сумма всех активностей	21,00 (5÷49)	22,50 (9÷44)	19,50 (3÷50)

Примечания: 1. Для статистического анализа данных использован критерий Краскела-Уоллиса; 2. n – количество животных в каждой группе

АДС в дозах 5 и 20 мл/кг при внутрижелудочном введении не оказывал вредного влияния на состояние ЦНС самцов и самок крыс: поведенческие реакции животных не отличались от показателей соответствующей группы ИК; колебания показателя «сумма эмоциональной активности» находились в пределах колебаний показателя соответствующего контроля; статистически значимых различий интегрального показателя «общая сумма активностей» относительно значений контрольной группы не обнаружено.

Следовательно, введение АДС в дозах 5 и 20 мл/кг в течение 30 дней не оказывает негативного влияния на состояние ЦНС крыс обоих полов.

Результаты изучения влияния АДС на гематологические показатели крыс обоих полов приведены в таблице 5.7.

Таблица 5.7. - Результаты изучения влияния антидиабетического сбора на гематологические показатели у крыс при внутрижелудочном введении в течение 30 дней, $M \pm m$, M (Min÷Max), n=6

Показатель	Группа животных		
	Контроль	5 мл/кг	20 мл/кг
самцы			
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,31±0,08	5,35±0,09	5,39±0,06
Гемоглобин, г/л	150,64±4,30	154,23±3,15	148,95±3,21
Лейкоциты, $10^9/л$	10,54±1,05	11,20±0,46	10,32±0,50
Лейкоцитарная формула, %			
палочкоядерные нейтрофилы	2,83(2÷4)	3,33(2÷6)	3,83(3÷5)
сегментоядерные нейтрофилы	23,67(21÷26)	27,50(24÷31)*	24,33(19÷29)
эозинофилы	3,17(2÷5)	3,83(2÷6)	5,00(3÷6)
моноциты	5,00(3÷6)	4,50(4÷6)	5,00(4÷6)
лимфоциты	65,33(61÷70)	60,83(57÷64)	61,83(59÷68)
самки			
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,97±0,22	4,80±0,16	4,84±0,18
Гемоглобин, г/л	152,64±4,25	153,23±3,15	154,95±3,21
Лейкоциты, $10^9/л$	9,86±0,38	10,33±0,34	9,66±1,01
Лейкоцитарная формула, %			
палочкоядерные нейтрофилы	3,00(1÷5)	3,33(2÷5)	4,00(2÷6)

Продолжение таблицы 5.7

сегментоядерные нейтрофилы	29,17(23÷35)	25,00(21÷33)	25,67(24÷28)
эозинофилы	3,50(2÷5)	2,67(2÷4)	4,17(3÷5)
моноциты	3,33(2÷5)	3,50(1÷5)	5,00(3÷6)
лимфоциты	61,00(55÷65)	65,50(57÷73)	61,17(57÷66)

Для углубленной характеристики состояния общетрофических процессов исследовали показатели коагуляционного звена гемостаза с помощью общих (время свертывания) и специфических показателей (количество фибриногена, протромбиновое время), которые дают интегральную картину возможных изменений в коагуляционной системе при длительном применении АДС. Это позволяет выявить гипер- или гипокоагуляционные свойства исследуемого АДС. Полученные данные приведены в таблице 5.8.

Внутрижелудочное введение АДС в изучаемых дозах не влияло на время свертывания крови, содержание фибриногена и протромбина у животных обоих полов: показатели не имели статистически значимого отклонения относительно показателей соответствующего контроля (таблица 5.12).

Следовательно, длительное внутрижелудочное введение АДС в дозах 5 и 20 мл/кг не влияло на время свертывания крови, содержание фибриногена и протромбинового времени у самцов и самок крыс.

Таблица 5.8. - Результаты изучения влияния антидиабетического сбора на показатели гемостаза крови у крыс при внутрижелудочном введении в течение 30 дней, ($M \pm m$), n=6

Показатель	Группа животных		
	Контроль	5 мл/кг	20 мл/кг
самцы			
Время свертывания, с	73,68±5,41	80,67±4,86	79,23±3,57
Фибриноген, г/л	2,16±0,22	2,24±0,21	2,19±0,24
Протромбиновое время, с	15,47±0,36	14,87±0,52	15,93±0,40
самки			
Время свертывания, с	75,11±4,81	76,50±1,32	70,77±2,17
Фибриноген, г/л	1,95±0,15	1,98±0,33	2,05±0,12
Протромбиновое время, с	10,55±0,76	9,60±0,33	10,06±0,45

В таблице 5.8 представлены результаты биохимического анализа сыворотки крови животных, которым внутрижелудочно вводили АДС в дозах 5 мл/кг и 20 мл/кг в течение 30 суток.

Длительное введение АДС крысам - самцам не оказывало негативного влияния на показатели в сыворотке крови, о чем говорит отсутствие статистически значимых отличий относительно значений в группах животных из соответствующих групп контроля (таблица 5.9).

Отсутствие отличий между показателями в опытных и контрольных группах крыс обоих полов говорит о том, что длительное введение АДС не нарушает белоксинтетические процессы, не влияет на функциональное состояние печени и почек животных, углеводный и липидный обмены.

Таблица 5.9. - Динамика биохимических показателей сыворотки крови у крыс, которым внутрижелудочно вводили антидиабетического сбора в течение 30 дней, ($M \pm m$), n=6

Показатель	Группа животных		
	Контроль	5 мл/кг	20 мл/кг
самцы			
Общий белок, г/л	70,81±3,07	71,92±2,00	66,30±2,68
АлАТ, мккат/л	0,51±0,05	0,51±0,02	0,48±0,02
АсАТ, мккат/л	0,88±0,06	0,91±0,02	0,90±0,04
Мочевина, ммоль/л	8,03±0,41	7,93±0,28	7,83±0,50
Креатинин, ммоль/л	0,152±0,009	0,145±0,004	0,154±0,006
Холестерин, ммоль/л	1,66±0,15	1,93±0,08	1,97±0,12
Глюкоза, ммоль/л	4,77±0,25	4,81±0,19	4,72±0,38
самки			
Общий белок, г/л	62,63±2,37	66,72±0,77	64,87±1,83
АлАТ, мккат/л	0,60±0,06	0,62±0,04	0,57±0,05
АсАТ, мккат/л	0,81±0,03	0,80±0,04	0,77±0,03
Мочевина, ммоль/л	7,63±0,56	7,73±0,84	7,40±0,83
Креатинин, ммоль/л	0,143±0,007	0,138±0,007	0,134±0,005
Холестерин, ммоль/л	1,45±0,16	1,43±0,12	1,29±0,09
Глюкоза, ммоль/л	5,26±0,23	5,17±0,27	5,25±0,11

Так, исследуемый АДС не нарушает белоксинтетические процессы, не влияет на функциональное состояние печени и почек животных, углеводный и липидный обмен.

Результаты оценки действия АДС на функциональное состояние почек приведены в таблице 5.10.

Таблица 5.10. - Динамика биохимических показателей мочи у крыс, которым внутривенно вводили антидиабетический сбор в течение 30 дней, ($M \pm m$), $n=6$

Показатель	Группа животных		
	Контроль	5 мл/кг	20 мл/кг
самцы			
Диурез, мл/100 г	0,86±0,18	0,83±0,08	0,96±0,07
pH мочи, ед. pH	6,33±0,22	6,50±0,34	6,33±0,33
Плотность мочи, г/мл	1,022±0,003	1,025±0,004	1,022±0,005
Мочевина в моче, ммоль/(л*ч)	71,04±23,15	65,09±12,69	71,82±16,61
Креатинин, ммоль/(л*ч)	1,50±0,52	1,86±0,15	1,77±0,33
самки			
Диурез, мл/100 г	1,09±0,08	0,90±0,12	1,16±0,33
pH мочи, ед. pH	6,50±0,25	6,17±0,31	6,50±0,45
Плотность мочи, г/мл	1,027±0,004	1,021±0,005	1,023±0,001
Мочевина в моче, ммоль/(л*ч)	141,59±24,51	171,17±14,15	235,29±85,28
Креатинин, ммоль/(л*ч)	2,55±0,37	2,17±0,33	2,52±0,54

Статистический анализ полученных данных показал отсутствие каких-либо статистически достоверных изменений содержания изучаемых биохимических показателей в моче самцов и самок крыс. Все показатели находились в норме и не отличались от таковых в соответствующих группах контроля.

Таким образом, варьирование изученных показателей в пределах данных соответствующих групп контроля указывает на то, что АДС в исследуемых дозах при внутривенном введении не оказывает нефротоксического действия.

Данные о влиянии АДС на состояние ССС крыс приведены в таблице 5.11. У всех животных опытных групп сохранялся синусовый ритм – во II стандартном отведении постоянно присутствует положительный зубец Р перед характерным желудочковым комплексом QRS. Электрокардиографических признаков нарушения сердечной проводимости у самцов крыс не выявлено (таблица 5.11). Все показатели ЭКГ находились в пределах значений соответствующей группы контроля.

Таблица 5.11 - Динамика показателей ЭКГ крыс, которым внутрижелудочно вводили антидиабетического сбора в течение 30 дней, ($M \pm m$), n=4-6

Показатель	Группа животных		
	Контроль	5 мл/кг	20 мл/кг
самцы			
ЧСС, уд/мин	409,17±14,06	392,83±24,04	389,17±26,55
СП, %	49,83±1,76	49,33±2,84	44,17±3,64
PQ, с	0,047±0,004	0,049±0,003	0,048±0,002
QRS, с	0,015±0,001	0,014±0,001	0,013±0,002
QT, с	0,069±0,004	0,064±0,003	0,073±0,002
R, мВ	0,65±0,06	0,59±0,06	0,58±0,07
P, мВ	0,12±0,02	0,11±0,00	0,12±0,01
T, мВ	0,14±0,03	0,15±0,01	0,15±0,01
самки			
ЧСС, уд/мин	446,16±14,06	461,50±15,08	438,50±12,36
СП, %	47,33±2,44	48,83±1,07	46,83±0,88
PQ, с	0,048±0,003	0,050±0,003	0,046±0,007
QRS, с	0,012±0,001	0,013±0,001	0,013±0,001
QT, с	0,064±0,002	0,062±0,003	0,061±0,004
R, мВ	0,65±0,06	0,54±0,10	0,70±0,05
P, мВ	0,12±0,03	0,12±0,02	0,13±0,01
T, мВ	0,16±0,02	0,14±0,01	0,15±0,03

Из данных таблицы 5.11 следует, что введение АДС в дозах 5 и 20 мл/кг не оказывает значимых влияний на параметры ЭКГ самок крыс.

Макроскопическое исследование внутренних органов крыс после длительного внутрижелудочного введения АДС показывает, что у всех экспериментальных животных (опытных и контрольных) шерстный покров

остался без изменений. Слизистая оболочка ротовой полости, язык обычного вида. Состояние слизистых оболочек естественных отверстий без отклонений, нормального цвета, без выделений. Региональные лимфоузлы не увеличены, семенники расположены в мошонке, подвижные, размер мошонки ограничен их размером. Фекальные массы сформированные, анус и вход в вагину чистые.

При вскрытии установлено, что у животных контрольных групп тимус нормального размера. У большинства животных опытных групп тимус был несколько меньше по размеру, чем в соответствующей контрольной группе. Органы грудной полости остались без изменений: сердце обычной конфигурации и нормального размера, с типичным расположением коронарных вен и артерий. Поверхность эпикарда без особенностей, миокард на разрезе плотный. Легкие заполняют всю плевральную полость, бледно-розовые, без спаек. В брюшной полости размещение органов анатомически правильное, постороннего содержимого не найдено. Печень красно-коричневого цвета, край не закруглен. Поджелудочная железа бледно-розово-желтого цвета, без признаков склероза и жировых дистрофий. Селезенка упругая, полнокровная, красно-вишневого цвета. Капсула почек легко снимается, на разрезе органа прослеживаются плотные, с сохранением рисунка слои. Надпочечники без особенностей. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Слизистая оболочка железистого отдела желудка с характерным рельефом складок, нормального цвета, без геморрагии, отека и эрозивных повреждений. Слизистая оболочка различных отделов тонкого и толстого кишечника обычного цвета, содержание соответствует отделам. Яички, предстательная железа, семенные пузырьки у самцов, рога матки и яичники у самок крыс без патологии.

По окончании макроскопического осмотра определяли абсолютную массу внутренних органов, рассчитывали их коэффициенты массы (таблица 5.12). Анализ показателей КМ внутренних органов животных указывает на то, что при введении АДС в течение 30 суток все исследуемые показатели не выходили за пределы значений соответствующих контрольных групп.

Таблица 5.12. - Влияние антидиабетического сбора на коэффициенты масс внутренних органов (%) самцов и самок крыс при внутрижелудочном введении в течение 30 дней, *M (Min÷Max)*, n=6

Показатель	Группа животных		
	Контроль	5 мл/кг	20 мл/кг
самцы			
Печень	2,38 (2,32÷2,79)	2,44 (2,04÷2,84)	2,46 (2,71÷2,68)
Почки	0,66 (0,53÷0,73)	0,61 (0,52÷0,70)	0,62 (0,55÷0,64)
Сердце	0,33 (0,27÷0,34)	0,35 (0,27÷0,37)	0,34 (0,30÷0,36)
Легкие	0,66 (0,47÷0,96)	0,68 (0,58÷0,77)	0,65 (0,57÷0,76)
Селезенка	0,39 (0,28÷0,50)	0,35 (0,30÷0,43)	0,37 (0,29÷0,41)
Надпочечники	0,020 (0,014÷0,025)	0,023(0,016÷0,025)	0,021(0,013÷0,029)
Тимус	0,135(0,098÷0,195)	0,132(0,108÷0,168)	0,131(0,082÷0,156)
Семенники	1,46 (1,24÷1,69)	1,41 (1,27÷1,52)	1,49 (1,46÷1,82)
самцы			
Печень	2,77 (2,53÷3,00)	2,79 (2,60÷2,92)	2,82 (2,54÷3,29)
Почки	0,57 (0,49÷0,56)	0,55 (0,48÷0,61)	0,56 (0,46÷0,65)
Сердце	0,32 (0,25÷0,35)	0,31 (0,30÷0,32)	0,30 (0,26÷0,35)
Легкие	0,77 (0,60÷0,92)	0,75 (0,65÷0,87)	0,72 (0,57÷1,01)
Селезенка	0,33 (0,24÷0,41)	0,35 (0,28÷0,40)	0,36 (0,35÷0,43)
Надпочечники	0,026 (0,021÷0,036)	0,025 (0,020÷0,029)	0,027 (0,025÷0,032)
Тимус	0,166 (0,092÷0,281)	0,168 (0,137÷0,200)	0,163 (0,130÷0,202)

Так, при длительном внутрижелудочном введении крысам АДС в условно-терапевтической дозе 5 мл/кг и в дозе 20 мл/кг, что превышала условно-терапевтическую в четыре раза и была близка к максимально вводимой при однократном внутрижелудочном введении крысам, не влияет на общетрофические процессы, ЦНС и ССС гематологические параметры, не

влияет на функциональное состояние печени и почек животных, углеводный и липидный обмен, не нарушает белоксинтетические процессы. Отдельные колебания некоторых показателей, установленные в ходе исследования, находятся в пределах физиологической нормы и не связаны с действием АДС.

5.2. Исследование эффективности антидиабетического сбора на модели аллоксанового диабета у крыс

Животных удерживали в условиях свободного доступа к воде и пище. Эксперименты проводились с соблюдением директив Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Экспериментальный диабет вызывали путем внутрибрюшинного введения аллоксана (5% раствор из расчета 100 мг на кг массы тела животных на 0,9% растворе натрия хлорида). Перед введением аллоксана, все группы животных удерживались на 14 – часовом голодном и безводном режиме. Далее всех животных распределяли на четыре группы, по 10 крыс в каждой: первую группу (n=10) составили интактные крысы, которым вводили эквивалентное количество воды очищенной из расчета 5 мл/кг веса. Вторая группа (n=10) – контрольные животные, которые получали только раствор аллоксана. Третья группа (n=10) – опытные животные с аллоксановым диабетом, которым внутривентрикулярно вводили водную вытяжку АДС в дозе 5 мл/кг веса животных 2 раза в день на протяжении 6 дней и последующие 4 дня – после введения аллоксана. Животным с аллоксановым диабетом четвертой группы (n=10) вводили референс-препарат – водную вытяжку сбора «Арфазетин» в дозе 5мл/кг веса по похожей схеме.

Полученные результаты обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента, достоверные отличия показателей выживаемости животных оценивали с использованием критерия Фишера [70].

Результаты показывают, что выживаемость животных в группе с нелеченным аллоксановым диабетом составила 30%. У крыс, которых лечили

водной вытяжкой АДС, выживаемость составила 80%, что достоверно выше ($p_F < 0,05$) по сравнению с контролем (аллоксан).

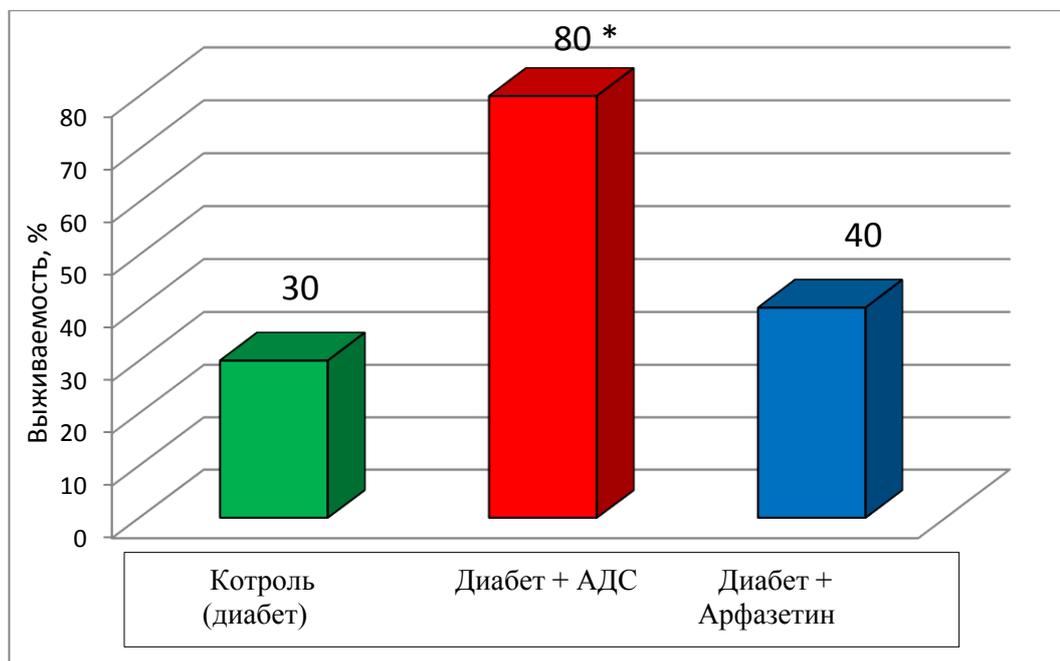


Рисунок 5.1. – Результаты исследования специфической антидиабетической активности

* - достоверно по отношению к контролю (аллоксан) по критерию Фишера, $p_F < 0,05$

Показателем развития гипергликемии после внутрибрюшинного введения раствора аллоксана, является развития СД у подопытных животных. На 7 день аллоксанового диабета у нелеченных животных уровень глюкозы в крови составил $14,5 \pm 0,04$ ммоль/л, что было достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными – $4,4 \pm 0,02$ ммоль/л (таблица 5.13). В последующем на 14 сутки уровень глюкозы немного снизился, однако оставался высоким по сравнению с уровнем глюкозы у интактных животными и составил $11,5 \pm 0,03$ ммоль/л. Полученные данные свидетельствуют о развитии диабета у грызунов. В группе животных, получивших водные вытяжки АДС, уровень глюкозы на 7 сутки составил $7,2 \pm 0,03$ ммоль/л, а на 14 сутки – $6,2 \pm 0,03$ ммоль/л, что было достоверно выше по сравнению с интактными животными и достоверно ниже по сравнению с контролем (аллоксан). В группе животных, получивших референс-препарат – водную вытяжку сбора «Арфазетин», уровень глюкозы

составил $9,12 \pm 0,04$ ммоль/л и $8,5 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно на 7 и 14 сутки, что так же было достоверно выше по сравнению с интактными животными и достоверно ниже по сравнению с контролем (аллоксан).

Таблица 5.13. – Сравнительные данные антидиабетической активности водной вытяжки антидиабетического сбора и сбора «Арфазетин» при аллоксановом диабете у крыс ($M \pm m$)

Группа животных / доза препарата	Уровень концентрации глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л		
	Исходное значение	7 сутки	14 сутки
Интактные животные: вода очищенная, 5мл/кг	$4,4 \pm 0,03$ 100%	$4,2 \pm 0,02$	$4,1 \pm 0,03$
Контроль (диабет): аллоксан, 150 мг/кг	$4,5 \pm 0,02$	$14,5 \pm 0,03^*$	$11,5 \pm 0,03^*$
Диабет + АДС, 5мл/кг	$4,6 \pm 0,03$	$7,2 \pm 0,03^{*.\#}$	$6,2 \pm 0,03^{*.\#}$
Диабет + настоем сбора «Арфазетин», 5мл/кг	$4,4 \pm 0,03$	$9,12 \pm 0,04^{*.\#}$	$8,5 \pm 0,01^{*.\#}$

Примечания: * – достоверно по отношению к исходным данным, $p < 0,05$; # – достоверно по отношению к данным группы контроль (диабет), $p < 0,05$.

Таким образом, АДС и препарат сравнения оказывали гипогликемическое действие.

Результаты исследования уровня липидного обмена (таблица 5.14) говорят, что у животных контрольной группы (диабет) на 4 день после введения аллоксана уровень общего холестерина повышался до $4,53 \pm 0,17$ ммоль/л, а уровень пре- β - и β -липопротеидов – до $5,22 \pm 0,56$ ммоль/л, что было достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению с интактным контролем. Эти данные говорят о нарушении липидного обмена у крыс с моделью аллоксанового диабета.

Таблица 5.14. - Влияние антидиабетического сбора и препарата сравнения «Арфазетин» на показатели липидного обмена в крови крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом

Показатель	Интактный контроль	Контроль (диабет)	Диабет + антидиабетический сбор	Диабет + препарат сравнения сбор «Арфазетин»
Общий холестерин (ммоль/л)	2,45±0,05	4,53±0,17*	2,000±0,096 ^{#, @}	3,140 ±0,093 [#]
% снижения	–	–	– 55,8%	– 30,6%
Пре-β- и β-липопротеиды (ммоль/л)	2,12±0,025	5,22±0,56*	1,560±0,039 [#]	1,90 ±0,25 [#]
% снижения	–	–	–70.1%	–63.6%

Примечания: * – достоверно по отношению к интактному контролю, $p < 0,05$; # – достоверно по отношению к данным группы контроль (диабет), $p < 0,001$; @ – достоверно по отношению к препарату сравнения, $p < 0,001$

В опытной группе животных, получавших водную вытяжку АДС, уровень общего холестерина составил $2,000 \pm 0,096$ ммоль/л, а уровень пре-β- и β-липопротеидов – $1,560 \pm 0,039$ ммоль/л, что соответствовало уровню интактного контроля и было достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с контролем (диабет).

Под влиянием препарата сравнения водной вытяжки сбора «Арфазетин» уровень общего холестерина и пре-β- и β-липопротеидов был достоверно ниже по сравнению с нелечеными животными.

АДС по сравнению с широко используемым препаратом «Арфазетин» более эффективен и снижает уровень общего холестерина в крови: до $2,000 \pm 0,096$. Данный показатель для «Арфазетин» - а составляет $3,140 \pm 0,093$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что АДС обладает способностью восстанавливать у экспериментальных животных нарушенную функцию поджелудочной железы, предупреждая развитие СД.

5.3. Исследование антигипергликемического действия антидиабетического сбора на модели дексаметазонового диабета у крыс

На данном этапе исследовали эффективность по АДС в сравнении со сбором «Арфазетин» на экспериментальной модели СД, вызванного дексаметазоном.

Исследуемые растительные сборы применяли в виде водной вытяжки 1:10, которую готовили следующим образом: 10 г сбора заливали 100 мл водой очищенной, выдерживали в течение 15 минут в инфундирном аппарате на кипящей водяной бане, настаивали 45 минут, затем водную вытяжку процеживали и доводили до первичного объема (100 мл).

Исследования были проведены на крысах. Животные содержались в виварии в соответствии с действующими правилами.

До начала эксперимента животные прошли акклиматизацию в течение 7 суток. В течение периода акклиматизации проводили ежедневное наблюдение за животными для выявления возможных случаев заболеваемости и смертности [43,73].

В эксперименте использовали 40 самок белых крыс массой 250-280 г. в возрасте 12-13 мес. СД инициировали всем экспериментальным крысам (исключая группу интактного контроля) подкожным введением дексаметазона (производства KRKA, Словения) в дозе 4 мг/кг в течение 3-х суток [19,94]. На четвёртые сутки опыта провели рандомизацию всех животных, которых подвергали воздействию дексаметазона, по группам по исходному уровню гликемии.

Всех диабетических животных разделили на группы по 5 особей в каждой: 1 – контрольная патология (КП), 2-5 – животные получали АДС в дозах 1, 2, 5 и 10 мл/кг, в дозах 6 и 7 мл/кг – животные получали сбор «Арфазетин» в дозах 5 и 10 мл/кг соответственно. Дозу «Арфазетин» для животных рассчитали с помощью коэффициента пересчета с суточной дозы для человека.

Исследуемые сборы АДС и «Арфазетин» в разных дозах животным вводили один раз в день внутривенно, начиная с четвертого дня опыта. Для контроля за патологией была использована отдельная группа животных – интактных, животные КП получали очищенную воду в эквивалентном объеме (1 мл/100 г).

Антигипергликемическое действие исследуемых средств определяли после их однократного введения в динамике: исходный уровень, через 1, 2, 3, 4 и 6 часов.

Для более полной оценки влияния растительных средств на углеводный обмен их продолжали вводить диабетическим крысам еще 5 дней. На восьмой день эксперимента (3 дня моделирования дексаметазонового диабета + 5 дней введения исследуемых средств) проводили внутрибрюшинный тест толерантности к глюкозе (ВБТТГ). Антигипергликемическое действие средств определяли в крови до углеводной нагрузки (глюкоза 3 г/кг) и через 30, 60 и 120 минут.

Базальную глюкозу в крови определяли глюкометром On-Call Extra (ACON, США) с помощью тест-полосок утром натощак в крови, которую брали с кончика хвоста крысы.

Как показали наши исследования, введение дексаметазона в высоких дозах приводит к нарушению секреторной функции панкреатических β -клеток и развитию инсулинорезистентности, что вызвало у экспериментальных крыс достоверное повышение базального уровня глюкозы в 2,3 -2,4 раза по сравнению со значениями группы ИК (таблица 5.15).

Однократное введение АДС в дозах 1 и 2 мл/кг приводило к снижению глюкозы уже через час на 18 и 21% соответственно. Снижение уровня гипергликемии также регистрировали (таблица 1) в течение следующих периодов исследования со 2 по 6 час. Средняя гипогликемическая активность по показателю гликемии АДС в дозе 1 мл/кг составила 16%, в дозе 2 мл/кг – 17%.

Внутрижелудочное введение АДС в дозе 5 мл/кг приводило к усилению его гипогликемического действия – с первого часа уровень глюкозы снижался на 32%, достигая максимального эффекта на 3 час опыта, где снижение уровня глюкозы происходило на 34%. Средняя активность АДС в дозе 5 мл/кг по показателю гликемии составила 31%.

Увеличение дозы АДС до 10 мл/кг так же приводило к усилению гипогликемического действия средства, начиная с первого часа уровень глюкозы снижался и демонстрировал максимальное значение 42%, в период 2-4 часа снижение уровня глюкозы происходило на 40, 36 и 37% соответственно. Активность АДС в дозе 10 мл/кг по показателю гликемии составила 38%.

Препарат сравнения сбор «Арфазетин» так же проявил выраженную гипогликемическую активность, снижая уровень глюкозы в течение всего эксперимента. Активность препарата сравнения в дозе 5 и 10 мл/кг в течение срока наблюдения была стабильной, гипогликемическая активность по уровню гликемии составила 20 и 23% соответственно.

Как видно из данных (таблица 5.15), значение гликемии в группах животных, которым вводили АДС в дозах 1, 2, 5 и 10 мл/кг и препарат сравнения «Арфазетин» в дозах 5 и 10 мл/кг, был достоверно меньше значения гликемии у животных группы КП.

Кроме того, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что АДС оказывает гипогликемическое действие при однократном введении крысам с экспериментальным диабетом.

По выразительности гипогликемического действия в различных дозах АДС можно расположить в следующем порядке: 1 мл/кг (16%), 2 мл/кг (17%), 5 мл/кг (31%), 10 мл/кг (38%).

Наибольшую гипогликемическую эффективность АДС оказывает в дозе 5 и 10 мл/кг, снижая уровень глюкозы на 31% и 38%, что превышает активность препарата сравнения сбора «Арфазетин» в аналогичной дозе.

Таблица 5.15. -Динамика гипогликемического действия антидиабетического сбора и сбора «Арфазетин» в условиях однократного введения крысам с моделью сахарного диабета, вызванного дексаметазоном ($M \pm m$, $n=5$)

Группа животных	Срок исследования						Среднее значение гликемии, %
	Исходный показатель	1 час	2 час	3 час	4 час	6 час	
1	2	3	4	5	6	7	8
Интактный контроль	3,86±0,28	3,51±0,16	3,34±0,13	4,34±0,13	4,05±0,29	3,68±0,30	-
Контрольная патология (КП)	9,06±0,16*	8,97±0,013*	9,00±0,16*	8,94±0,18*	8,89±0,15*	8,84±0,17*	-
Патология + АДС, 1 мл/кг	8,99±0,27*	7,38±0,61 */**/**	7,62±0,39 */**/3/4	7,27±0,15 */**/3/4/5	7,45±0,17 */**/3/4	7,62±0,23 */**/3/4/α	-
Снижение гликемии по отношению к КП, %		18%	15%	19%	16%	14%	16
Патология + АДС, 2 мл/кг	9,09±0,22*	7,06±0,40 */**/**	7,28±0,15 */**/3/4	7,85±0,29 */**/3/4/#/α	7,28±0,37 */**/3/4	7,59±0,15 */**/3/4/#/α	-
Снижение гликемии по отношению к КП, %		21%	19	12	18	14	17
Патология + АДС, 5 мл/кг	9,32±0,39*	6,08±0,61 */**	6,20±0,46 */**/4	5,92±0,33 */**	6,19±0,26 */**	6,39±0,30 */**	-
Снижение гликемии по отношению к КП, %		32	31	34	30	28	31
Патология + АДС, 10 мл/кг	9,16±0,23*	5,22±0,10*/ *	5,37±0,10*/ **	5,68±0,16*/ *	5,61±0,21*/ **	5,92±0,20*/ **	-

Продолжение таблицы 5.15

1	2	3	4	5	6	7	8
Снижение гликемии по отношению к КП, %		42	40	36	37	33	38
Патология + «Арфазетин», 5 мл/кг	9,12±0,24*	6,82±0,36 */**/**	7,26±0,29 */**/3/4	7,12±0,07 */**/3/4	7,26±0,17 */**/4	6,95±0,18 */**/4	-
Снижение гликемии по отношению к КП, %		24	19	20	18	21	20
Патология + «Арфазетин», 10 мл/кг	9,26±0,37*	6,43±0,19** *	6,82±0,21 */**/4	6,78±0,16 */**/3/4	6,70±0,16 */**/4	6,72±0,13 */**/4	-
Снижение гликемии по отношению к КП, %		28	15	24	25	24	23

Примечания:

1. * – различия статистически значимы относительно значений интактного контроля, $p < 0,05$;
2. ** – различия статистически значимы относительно значений контроля (дексаметазон), $p < 0,05$;
3. ³ – различия статистически значимы относительно значений группы животных, которым вводили АДС, 10 мл/кг
4. ⁴ – различия статистически значимы относительно значений группы животных, которым вводили АДС, 5 мл/кг
5. ⁵ – различия статистически значимы относительно значений группы животных, которым вводили АДС, 2 мл/кг
6. # – различия статистически значимы относительно значений животных, которым вводили сбор «Арфазетин» в дозе 5 мл/кг.
7. α – различия статистически значимы относительно значений животных, которым вводили сбор «Арфазетин» в дозе 10 мл/кг.

Антигипергликемическая активность АДС по-видимому обусловлена БАВ входящих в его состав растений: высоким содержанием полисахаридов, аминокислот, микроэлементов, которые проявляют гипогликемическое действие, усиливают утилизацию глюкозы и повышают чувствительность к инсулину периферических тканей, что позволяет предположить комплексный терапевтический эффект нового средства при СД 2 типа.

Результаты внутрибрюшинного теста толерантности к глюкозе (ВБТТГ).

Дальнейшее исследование показало, что на 8-й день опыта уровень базальной глюкозы у крыс всех экспериментальных групп находился в пределах значений группы ИК (таблица 5.16).

В ответ на введение экзогенной глюкозы (3 г/кг) в крови животных группы КП регистрировали резкий подъем уровня глюкозы, который был достоверно выше значений ИК в течение всего срока наблюдения, что указывает на снижение скорости утилизации глюкозы.

Введение АДС в исследуемых дозах в течение 5 суток способствовало восстановлению процессов утилизации глюкозы, кроме группы, получавшей АДС в дозе 1 мл/кг. Во время проведения ВБТТГ у животных, получавших АДС в дозах 2, 5 и 10 мл/кг, регистрировали значительно меньший подъем уровня глюкозы в ответ на углеводную нагрузку, начиная с тридцатой минуты и до конца опыта. В группе животных, получавших АДС в дозе 1 мл/кг – только в конце опыта приблизились к значениям группы ИК. Показатели суммарного уровня гликемии у животных, получавших АДС, были достоверно меньше, чем в группе животных КП (таблица 5. 16).

Следует отметить, что в группе животных, которым вводили сбор «Арфазетин», концентрация глюкозы была достоверно ниже, чем у животных как из группы КП, так и ИК. В свою очередь это отразилось на интегральном показателе суммарной гликемии (таблица 5.16), что непосредственно указывает на его прямое стимулирующее действие на поджелудочную железу.

Таблица 5.16. - Влияние антидиабетического сбора и препарата сравнения «Арфазетин» на показатели глюкозного гомеостаза у крыс с моделью сахарного диабета, вызванного дексаметазоном, в тесте ВБТТГ ($M \pm m$, $n=5$)

Группа животных	Доза, мл/кг	Срок исследования							Суммарная гликемия, ммоль/л
		Исходный показатель	30 мин		60 мин		120 мин		
		ммоль/л	ммоль/л	Δ , ммоль/л	ммоль/л	Δ , ммоль/л	ммоль/л	Δ , ммоль/л	
Интактный контроль	-	3,50±0,20	5,70±0,24	2,20±0,32	4,57±0,59	1,08±0,78	4,67±0,12	1,18±0,31	4,47±1,34
Контрольная патология (КП)	-	3,89±0,22	8,59±0,36*	4,70±0,52*	6,82±0,29*	2,93±0,36*	5,52±0,16*	1,64±0,21	9,26±0,92*
Патология + АДС	1	3,66±0,24	6,83±0,31 */**/3/4/5/ #/α	3,17±0,49 **/a/#/4/3	5,83±0,16 */**/3/4/α/ #	2,17±0,34	4,97±0,19 †**/3/4/†5/α/#	1,30±0,23	6,64±1,04 3/4/#/a
	2	3,46±0,43	5,98±0,30 **/3/4/#/α	2,52±0,47 **/#/4	5,51±0,41	2,05±0,76	4,31±0,20**	0,85±0,60	5,41±1,67**/3/4
	5	3,53±0,44	4,61±0,25**/* *	1,08±0,27* *	4,32±0,27* *	0,79±0,33* *	3,82±0,36**/*	0,29±0,37	2,16±0,91**
	10	3,70±0,23	4,45±0,16**/* *	0,77±0,16* *	4,17±0,17* *	0,46±0,23* *	4,05±0,12†*/* *	0,42±0,31	1,66±0,56**
Патология + «Арфазетин»	5	3,36±0,14	4,53±0,24**/* *	1,17±0,30* *	4,42±0,45* *	1,06±0,52* *	3,60±0,11**/*	0,24±0,22	2,46±0,99**
	10	3,62±0,34	4,71±0,35**/* *	1,09±0,37* *	4,34±0,29* *	0,72±0,35* *	3,79±0,25**/*	0,17±0,33	1,98±1,04**

Примечания:

1. * – различия статистически значимы относительно значений интактного контроля, $p < 0,05$;
2. ** – различия статистически значимы относительно значений контроля (дексаметазон), $p < 0,05$;
3. ³ – различия статистически значимы относительно значений группы животных, которым вводили АДС, 10 мл/кг;
4. ⁴ – различия статистически значимы относительно значений группы животных, которым вводили АДС, 5 мл/кг;
5. ⁵ – различия статистически значимы относительно значений группы животных, которым вводили АДС, 2 мл/кг;
6. # – различия статистически значимы относительно значений животных, которым вводили сбор «Арфазетин» в дозе 5 мл/кг;
7. α – различия статистически значимы относительно значений животных, которым вводили сбор «Арфазетин» в дозе 10 мл/кг;
8. t – различия стремятся к статистическим значениям, $0,05 < p < 0,1$.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что АДС предотвращает развитие интолерантности к глюкозе. Введение сбора в дозах 2, 5 и 10 мл/кг способствовало нормализации углеводного обмена, свидетельством чего является соответствие значению базальной гликемии и значению аналогичных показателей ИК.

Таким образом, на данной модельной патологии установлены защитные свойства АДС по развитию нарушенной толерантности к глюкозе, по выразительности которых он не уступает препарату сравнения «Арфазетин», а также подтверждены эффективные дозы 5 и 10 мл/кг.

Таким образом, по результатам экспериментов, приведенных в данной работе, определены эффективные дозы АДС 5 и 10 мл/кг, в которых АДС проявляет антигипергликемический эффект, необходимый для проявления его противодиабетических свойств. Показана способность АДС усиливать утилизацию глюкозы и восстанавливать нарушенную толерантность к углеводам.

Глава 6. Обсуждение результатов

На основании проведенного анализа литературных источников установлено, что сахарный диабет является одной из самых актуальных медико-социальных проблем во всех странах, в том числе и в Таджикистане. Наиболее распространенными осложнениями сахарного диабета являются поражения нервной системы, сердечно-сосудистой системы, диабетические нефропатии, диабетические ретинопатии, поражения кожи, поражения костно-мышечной системы и иммунной системы.

Согласно последним данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation) на декабрь 2021 года во всем мире 537 миллионов человек страдают от сахарного диабета (СД). По прогнозам их количество к 2045 почти удвоится и составит 783 миллионов человек [153].

Глобальная распространенность СД составляет 10,5% взрослого населения мира и согласно прогнозам, к 2045 году увеличится до 12,3%. Ожидаемый рост предполагается из-за старения населения, потому наибольшее увеличение произойдет в странах со средним уровнем дохода из-за их стареющей популяции. При рассмотрении возрастного ценза больных СД установлено, что самая низкая распространенность среди взрослых в возрасте 20-24 лет (2,2% в 2021 году), а среди 75-79 летних- СД 24,0%. Анализируя гендерное распределение, установили, что распространенность СД у женщин немного ниже, чем у мужчин (10,2% против 10,8%). В 2021 г. в мире мужчин с СД больше на 17,7 миллионов человек, чем женщин с СД [153].

Существует большая проблема недиагностированного СД. Так, в 2021 году, почти один из двух взрослых, живущих с СД, не знают о своём заболевании. Очень важным является раннее выявление СД для предотвращения или задержки развития осложнения и как следствие преждевременной смерти. Во всем мире 87,5% всех недиагностированных случаев СД находятся в странах с низким и средним уровнем дохода, при этом страны с низким уровнем дохода, имеют самый высокий процент

недиагностированного СД (50,5%). Однако даже в странах с высоким уровнем дохода почти треть (28,8%) людей с СД не знают о своем диагнозе.

СД 1 типа является наиболее распространенной формой у детей и подростков, но СД 2 типа становится все более распространенным у детей и подростков и соответственно влияет на системы здравоохранения, увеличивая общие расходы на это заболевание.

Серьезность ситуации с СД также можно наблюдать среди беременных и рожениц. Распространенность гипергликемии во время беременности более характерна у беременных женщин в возрасте 45–49 лет и достигает до 42,3%, хотя в этой возрастной группе беременность наблюдается меньше [153, 167, 169].

Фармакотерапия СД 2 типа на сегодняшний день является чрезвычайно актуальной проблемой. Сложность схем лечения, безопасность и побочные эффекты имеющихся сахароснижающих препаратов побуждают к продолжению поиска новых ЛС, оптимальных схем их сочетания с традиционными препаратами. Высокая стоимость лекарств обуславливает острую социальную проблему, поскольку распространенность СД 2 типа особенно высока среди наиболее уязвимых слоёв населения (в частности, пожилых людей), а ранние осложнения приводят к быстрой инвалидизации трудоспособных лиц.

Назначения гипогликемической терапии с применением пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) является эффективным способом лечения больных СД 2 типа [3]. Особенно остро стоит вопрос лечения больных СД 1 типа, лечение которого осуществляется за счет приема инсулина, на наличие которого влияют социально-экономические факторы на национальном уровне [33]. В этой связи, вопрос о наличии на фармацевтическом рынке сахароснижающих препаратов, в том числе и инсулина, а также расширение их ассортимента и доступность для большинства пациентов является актуальной задачей системы здравоохранения и защиты населения Республики Таджикистан [1].

Основным официальным источником информации о разрешенных к применению в Республике Таджикистан сахароснижающих лекарственных средств является Государственный реестр лекарственных средств и медицинских товаров, а также статистические данные МЗ СЗН РТ. Анализ данных о реализации ПССП, показывает, что в 2019 г. на фармацевтическом рынке страны было зарегистрировано 70 торговых наименований ПССЛС, которые вошли в список действующего Государственного реестра лекарственных средств страны. Результаты проведенного анализа свидетельствуют об импортозависимости фармацевтического рынка ПССП Таджикистана. Все ПССЛС поставляют исключительно иностранные производители. В 2019 году на рынок фармацевтической продукции страны поступили сахароснижающие лекарственные средства из 12 стран. Наибольший удельный вес поставок ПССЛС принадлежит Индии (31,25%), Пакистану (22,91%) и Украине (14,58 %), а наименьший – в равных долях принадлежит Турции, Франции и Ирану (по 2,08%).

В современной медицине и фармации значение фитотерапии постоянно растет, что обусловлено незначительной токсичностью и биологической безопасностью для организма большинства растительных средств, а также специфическими особенностями их активности: значительной широтой терапевтического спектра, клинико–фармакологическим эффектом, комплексностью воздействия на разные механизмы патологического процесса, относительно редкими проявлениями аллергических и других негативных реакций, даже в при их длительном применении.

Проведенный анализ научных литературных источников свидетельствует о том, что в природе насчитывается свыше 150 видов растений, обладающих гипогликемическими свойствами [8,16,20,55,60,66]. ЛРС, применяемые для лечения СД, являются представителями многих семейств: Лилейные (Liliaceae), Горечавковые (Gentianaceae), Лютиковые (Ranunculaceae), Рутовые (Rutaceae), Розоцветные (Rosales), Бобовые (Fabaceae), Зонтичные (Apiaceae), Хвощовые (Equisetum), Ореховые (Juglandaceae) и Гречишные (Polygonaceae) [50,91].

Механизмы гипогликемического действия отдельных растений и фитопрепаратов еще недостаточно изучены. В общем, антидиабетическое действие растений обусловлено наличием в них такие БАВ: полисахариды, флавоноиды, витамины, ферменты, гормоны, алкалоиды, эфирные масла, фитонциды и др. Сегодня поиск и исследование новых БАВ, с гипогликемическим действием продолжается.

А. Н. Матковская и Т. Е. Трумпе (1991) выдвигают четыре гипотезы относительно механизма гипогликемического действия фитопрепаратов, а именно:

1. Растительные БАВ обогащают организм щелочными радикалами, а потому в слабощелочном растворе в присутствии $\text{Ca}(\text{OH})_2$ глюкоза преобразуется в фруктозу или маннозу и для ее усвоения инсулина не требуется.
2. Сахароснижающие растения содержат гуанидин, который является сильным основанием и действует подобно препаратам производных сульфонилмочовины.
3. Под влиянием фитопрепаратов усиливается восстановление β -клеток островков Лангерганса.
4. БАВ растений улучшают работу всей иммунной системы организма [77].

Фитотерапия СД имеет большое значение. Существует множество факторов, которые благоприятно влияют на организм. Из этого следует, что при терапии СД 2 типа перспективным является использование лекарственных растений как терапии одним препаратом или в комбинации с синтетическими препаратами, что способствует влиянию на все звенья патогенетического процесса. Следовательно, не вызывая развития побочных эффектов, использование растительных препаратов во многих случаях позволяет снизить дозу синтетических препаратов [79,85,88,92]. Согласно литературным данным ряд флавоноидов оказывают гипогликемическую эффективность, способствуют выделению инсулина, и, следовательно, способствуют поступлению глюкозы в клетки организма [5,7,9,14,95,69,72].

На фармацевтическом рынке Таджикистана встречается один официальный лекарственный растительный сбор «Арфазетин», используемый для лечения и профилактики СД с 1986 года. В состав сбора «Арфазетин» входят 7 наименований ЛРС сбора «Арфазетин». Используется при терапии СД легкой и средней тяжести как самостоятельно, так и в сочетании с производными сульфанилмочевины и инсулиносодержащими препаратами, а также существует сбор под названием «Мирфазин», в состав которого входят 12 ЛРС. Сбор «Мирфазин» можно использовать как дополнительное гипогликемическое средство для терапии лёгкой формы СД.

Поэтому, поиск преимущественно эффективных лекарственных растений и разработка АДС на их основе, а также исходя из опыта народных таджикских врачей и информации о лекарственных растениях Таджикистана, нами были выбраны следующие растения: трава хвоща полевого (*Herba Equisetum ravense L.*), листья Melissa лекарственной (*Folia Melissa officinalis L.*), корневища и корни девясила высокого (*Rhizomata cum radicibus Inulae helenium L.*), корни цикория обыкновенного (*Radices cichorium intybus L.*), корни одуванчика лекарственного (*Radices Taraxacum officinale Wed.*), на основе которых и разработан АДС [71, 97].

Мелисса лекарственная, в состав которой входят витамины В и С, а также микроэлементы, такие как кальций, цинк, медь, марганец, селен и т.п., в качестве основной группы БАВ содержит эфирные масла (0,02-0,033%) [15,65,131]. Кроме того, трава мелиссы имеет вяжущее, гипогликемическое и мочегонное свойства.

Хвощ полевой содержит флавоноиды (кемпферол, кверцетин, лютеолин, эквизетрин, изокверцитрин), сапонин эквизетонин (1 – 1,5 %), 0,031 % алкалоидов (эквизетин-полюстрин, никотин, диметилсульфон и др.), витамин С (около 30 – 190 мг%), от 5 до 26 мг% каротина. Исследования и эксперименты в отношении хвоща выявили гипогликемическое и противодиабетическое свойства [15,55,62,72,75,131,159,161].

Девясил высокий включают полисахариды (инулин), сапонины, следы алкалоидов, витамин С и эфирные масла [88,131]. Содержание инулина до 40—45 %. Применяется для стимуляции поджелудочной железы и понижения уровня сахара в крови при лечении диабета 2 типа.

Цикорий обыкновенный содержит 11 - 65% гликозидов, 0,3% жирных масел, 2–3% фруктозы, инулин, смолы, белки, дубильные вещества, пектины. Инулин содержащийся в данном растении имеет выраженный гипогликемический эффект у больных инсулиннезависимым СД 2 типа, а также сокращает неустойчивость уровня глюкозы в крови в течение суток. Именно из-за этого инулин цикория сегодня рассматривают в качестве средства при лечении СД 2 типа. Следовательно, корни этого растения рекомендуют для терапии при впервые выявленном диабете.

Одуванчик лекарственный принадлежит к инсулиноносным растениям. Одуванчик усиливает деятельность поджелудочной железы и увеличивает выделение инсулина, повышает пищеварение и обмен веществ. В корнях обнаружено до 24% инулина, а также тритерпеновые соединения, стерины.

В ходе методологии исследования обоснованы критерии качества сбора и методика их определения по созданию АДС, которая необходима для разработки оптимального состава и рациональной технологии лекарственного сбора антидиабетического действия.

В ходе исследования были использованы фармакогностические, фармако-технологические, физико-химические, технологические, фармакологические, микробиологические, математические методы исследования, которые позволяют оценивать качества как исходных компонентов, так и готовой лекарственной формы.

Приведены сведения об объектах, приборах, реактивах, вспомогательных веществ, их описаны методы и методики исследования, которые наиболее полностью отражают суть и характер проведенной диссертационной работы.

Разрабатываемый нами состав лекарственного растительного сбора был подобран с учетом этиологии и патогенеза СД. Лекарственные растения,

входящие в состав сбора, были подобраны на основе данных об их использовании в народной и официальной медицине при терапии СД.

Соотношение компонентов в составе сбора установили на основе экспериментальных данных. Для выбора оптимального соотношения ингредиентов были приготовлены пять модельных образцов с различными соотношениями исследуемых лекарственных растений. Выбор оптимального соотношения количества лекарственных растений, входящих в состав разрабатываемого сбора, проводили по содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых водой. Наибольшее содержание водорастворимых экстрактивных веществ наблюдается у образца, состоящий из травы хвоща полевого – 25,0 г, листьев Melissa officinalis – 25,0 г, корневищ и корни девясила высокого – 15,0 г, корней цикория обыкновенного – 15,0 г, корней одуванчика лекарственного – 20,0 г, что указывает о содержании экстрактивных веществ, что составило $28,51 \pm 0,56\%$ соответственно, по сравнению с составом других образцов сбора.

Динамика и выход действующих веществ в процессе экстрагирования растительного сырья зависит от технологических свойств последнего, технологии экстрагирования и применяемой аппаратуры, что в свою очередь обуславливает, необходимость определения физико-химических и технологических характеристик сырья. Нами были определены основные технологические параметры исследуемых лекарственных растений.

Испытуемый сбор имеет полидисперсный состав и около 90% сбора составляют частицы размером 1,5-0,15 мм. Такое разнообразие объясняется существенной разницей анатомо-гистологического строения используемого ЛРС.

Для разработки технологии получения АДС нами были исследованы основные технологические параметры сбора, расчеты которых необходимы для выбора метода и условий проведения процесса водной вытяжки. Основные фармако – технологические параметры АДС, которые имеют значение для процесса экстракции при разработке технологии получения водной вытяжки

АДС, а также позволяют прогнозировать оптимальный способ экстрагирования БАВ из АДС соответствуют установленным нормам. Результаты исследований основных технологических параметров сбора составило: влажность - 10,42%; удельная масса - $1,4116 \pm 0,01$ г/см³; объемная масса - $0,65 \pm 0,01$ г/см³; насыпная масса - $0,25 \pm 0,01$ г/см³; пористость сырья - $0,54 \pm 0,01$ г/см³; порозность слоя - $0,62 \pm 0,01$ г/см³; свободный объем слоя - $0,23 \pm 0,01$ г/см³; средний размер частиц - 0,57 мм; текучесть - 61,79 сек/г; угол естественного откоса - $35,5 \pm 0,80$ град.; коэффициент водопоглощения - $2,91 \pm 0,16$. Можно сделать вывод, что новый АДС является однородной смесью и растительное сырье не изменяет своим технологическим свойствам при смешивании и хранении.

Для технологического процесса важное значение имеет показатель набухаемости, который необходимо учитывать при экстрагировании сбора. Значение показателя находилось в пределах 2,3 – 4,2 мл/г для различных видов ЛРС. При этом отмечали зависимость показателя набухаемости от вида изучаемого сырья. Так, для листьев Melissa лекарственной наибольший показатель набухаемости составляет 4,2 мл/г, для травы хвоща полевого 3,3 мл/г, а для корневищ и корней девясила высокого, корня одуванчика лекарственного и корня цикория обыкновенного наименьший показатель составил 2,3 мл/г. Для показателя набухаемости АДС составило 3,0 мл/г.

Дальнейшие наши исследования были направлены на обоснование длительности настаивания на водяной бане и периода охлаждения при комнатной температуре.

Поскольку переход БАВ с клеток ЛРС происходит посредством экстрагирования, целесообразным было исследование влияния различных фармацевтических факторов на выход экстрактивных веществ и сухого остатка водной вытяжки сбора.

В рамках исследования был разработан план эксперимента с учетом трех фармацевтических факторов: степени измельчения ЛРС (2-3 мм, 3-4 мм и 4-5 мм), времени настаивания на водяной бане (от 2 до 28 мин, промежутки – 6,5

мин) и времени настаивания при комнатной температуре (от 15 до 60 мин, промежуток – 15 мин).

На основании результатов были получены 60 различных серий водной вытяжки АДС в зависимости от фармако – технологических параметров экстракции, для которых определяли содержание сухого остатка. Зависимость сухого остатка водной вытяжки сбора от времени нагревания определяли для трех образцов сбора с различными степенями измельчения (2-3 мм, 3-4 мм и 4-5 мм).

По результатам исследования влияния различных фармацевтических факторов на получение водной вытяжки из сбора установлено, что максимальное значение сухого остатка достигается у двух фракций при степенях измельчения частиц ЛРС 2-3 мм, а также 3-4 мм. По результату эксперимента объединили эти две фракции (следует частиц 2-4 мм). При определении режима получения водной вытяжки экспериментально подтверждена рациональность стандартного времени приготовления, удовлетворяющего действующим фармакопейным требованиям (15 мин настаивания на водяной бане и 45 мин охлаждения).

Также было исследовано влияние технологических факторов на качество водной вытяжки при разработке режима получения водной вытяжки из АДС при заливке кипятком. Результаты данного экспериментального исследования позволяют сделать вывод о возможности приготовления водной вытяжки АДС в домашних условиях. Исследуемый сбор с размером частиц 2-4 мм заливали кипятком в соотношении 1:10 с учетом коэффициента водопоглощения. Настаивали при комнатной температуре от 5 до 30 минут с интервалом 5 минут (5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 25 мин, 30 мин). Во временном интервале настаивания сбора до 15 мин наблюдается увеличение значения содержащего сухого остатка из водных вытяжек от 1,46 до 2,21 %. При более длительном настаивании значимых отличий исследуемого показателя не отмечено, что свидетельствует о нецелесообразности увеличения времени настаивания. Следовательно, на основании полученных результатов установлена

рациональность полученной водной вытяжки из АДС путем добавления кипятка и настаивания в течение 15 мин в домашних условиях.

Следующим этапам наших исследований был направлен на разработку технологии производства АДС в промышленных условиях, которая состоит из пяти последовательных стадий: I-просмотр ЛРС, II -измельчение сырья, III- просеивание сырья, IV-смешивание сырья, V-фасовка, упаковка сбора в пачках с внутренним пакетом.

Определены показатели качества АДС - внешний вид (смесь кусочков разной формы серовато-зеленого цвета, запах сильный и ароматный, вкус пряный, специфический), потеря массы при высушивании (не более 12%), экстрактивные вещества, извлекаемые водой (не менее 20%), влажность (не более 10,42%), степень измельчения (от 0,18 мм до 10 мм), зола общая (не более 10%), зола, нерастворимая в 10% растворе хлористоводородной кислоты (не более 2,5%), тяжелых металлов составляет менее 0,01%.

По химическому составу отдельных видов ЛРС разработанного нами сбора можно определить, что чаще всего они имеют такие группы БАВ, как флавоноиды и полисахариды (инулин), которые определенным образом отвечают за терапевтическое действие препарата. Поэтому именно для этих БАВ нам было необходимо разработать методики их анализа.

Флавоноиды (в составе травы хвоща полевого и листьев Melissa лекарственной) обнаруживали методом ТСХ на пластинках марки «Silicagel 60» (Merck) размером 8x10 см по характерным флуоресцирующим зонам, которые отмечали на уровне соответствующих зон раствора стандартных образцов гиперозида, кверцетина и лютиолина. Условия хроматографии, Силикагель 60 F254 система растворителей: этилацетат, уксусная кислота, ледяная муравьиная кислота, вода (100:11:11:26), обработки раствором дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира и раствором макрогола 400. После проявления хроматографических пластинок и просматривания в УФ – свете наблюдали 3 зоны адсорбции, окрашенных в желтый цвет с R_f - 0,68 (гиперозид); R_f - 0,12 (кверцетин); R_f -0,42 (лютеолин).

Качественное определение инулина и фруктозы (в составе корневища и корней девясила высокого, корней цикория и одуванчика обыкновенного) проводили методом ТСХ. Хроматографирование проводили на пластинках «Сорбфил - ПТСХ-АФ-Ф-УФ» (ТУ 4215-002-43636866-2007) в системе растворителей изопропанол-вода (4:1). Детектирующим раствором - 20 % спиртовой раствор тимола и кислота серная разведенная (метод, описанный Шматковым Д. А.) - обнаружены зоны адсорбции красно – оранжевого цвета с R_f 0,62, соответствующий инулину и R_f 0,66, соответствующий фруктозе.

Для количественного определения содержания суммы флавоноидов в сборе, в пересчете на гиперозид, нами был использован метод спектрофотометрии в видимой области спектра при длине волны 425 нм по методике, описанной в Европейской фармакопее (монография *Calendula flower*). Для расчета суммы флавоноидов использовали удельный показатель поглощения комплекса гиперозида с хлоридом алюминия при длине волны 425 нм. Для оценки разработанной методики анализа был проведен ряд параллельных измерений и статистическая обработка полученных результатов. Среднее значение концентрации флавоноидов в составе АДС составило 0,4425 %, относительная ошибка определения составляет $\pm 1,2$ %.

Для расчета содержания фруктозанов и фруктозы использовали удельный показатель поглощения продуктов реакции взаимодействия инулина с резорцином в кислой среде. При снятии спектра поглощения продуктов реакции взаимодействия стандартного образца инулина и водной вытяжки из антидиабетического сбора с резорцином в кислой среде на регистрирующем спектрофотометре «LEN DB – G100» в кювете слоем в 10 мм установлено, что спектр имеет два максимума поглощения при длине волн 420 и 483 нм. Было показано, что максимумы спектров поглощения инулина и водного извлечения АДС совпадают. Валидация методики количественного определения суммы фруктозанов и фруктозы подтвердила ее воспроизводимость. Ошибка единичного определения при доверительной

вероятности 0,95 не превышала $\pm 7,61\%$. Содержание суммы фруктозанов и фруктозы в пересчете на инулин в сборе варьируют от 3,72 до 4,35 %.

Зависимость извлечения суммы фруктозанов и фруктозы из АДС зависит от условий экстракции. Наиболее оптимальными условиями экстракции фруктозанов и фруктозы являются: экстрагент – вода очищенная, с проведения экстракции три раза. Время достижения концентрации при экстрагировании – 60 мин, измельченность сырья – 2 мм, на кипящей водяной бане, время нагревания – 100 мин. С целью определения отсутствия систематической ошибки методики был использован способ добавок стандарта инулина. Результаты показывают, что систематической ошибки нет, т.к. относительная ошибка метода добавок меньше относительной ошибки единичного определения.

В регулировании углеводного обмена человека принимают участие многие микроэлементы, например, Zn, Cu, Mn, Se, Cr и т.д. Zn входит в структуру инсулина, увеличивает продолжительность его сахароснижающего действия. Гипергликемия приводит к увеличению экскреции Zn из организма, ухудшает течение СД и их осложнений. Дефицит Zn способствует развитию оксидативного стресса и разрушению клеток. В процессе приготовления водной вытяжки, после экстракции из растительного материала, минеральные вещества переходят в водный раствор, в котором их количество зависит от исходного содержания химических элементов в ЛРС. Согласно полученным данным, в сборе установили наличие 19 минеральных элементов. Содержание макроэлементов из числа идентифицированных в сборе возможно разместить в порядке убывания их доли в следующем порядке: K > Ca > Mg > P > Na > Cr. Таким образом, установлено наличие и количественное содержание 19 макро- и микроэлементов, что позволяет рассматривать водную вытяжку с АДС как перспективное средство для профилактики и терапии СД, которое обладает способностью корректировать нарушенный минеральный обмен веществ.

С целью определения стабильности образцы сбора (3 серии) хранились в сухом, темном месте при температуре 20 °С. Наблюдали в течение 24 месяцев.

В течение указанного срока разработанное средство каждые 3 месяца до 1 года и каждые 6 месяцев от 1 года до 24 месяцев хранения подвергали анализу для установления соответствия спецификации по следующим показателям: органолептические характеристики, макроскопический анализ, содержание общей золы, содержание золы, нерастворимый в хлористоводородной кислоте. Регулярно проводились качественные реакции для подтверждения наличия основных групп действующих веществ и определяли количественное содержание суммы флавоноидов и инулина. В ходе исследований сроков хранения установлено, что общая зола находится в пределах 8,47-8,71%, зола, нерастворимая в 10% хлористоводородной кислоте – в пределах 1,35-1,37%, потеря в массе при высушивании не превышала 14% и находится в пределах 8,60–10,52%. Содержание экстрактивных веществ в сборе в течение хранения, составляет 27,26-28,43%. Проведенным анализом подтверждено, что в исследуемых образцах сбора содержатся основные группы действующих веществ. Сумма БАВ (флавоноидов) в пересчете на гиперозид в течение срока хранения составляет 0,39-0,42%, содержание инулина в препарате составляет 4,10-4,15 %. Срок годности фитопрепарата к применению составляет не менее 2 лет.

Параметры острой токсичности АДС были исследованы на лабораторных крысах обоих полов. Исследования проводили на 24 разнополых белых крысах массой 280–225 г.

В эксперименте использовали водную вытяжку АДС, приготовленный в соотношении 1:10. Перед введением АДС крысы оставались без корма в течение ночи. АДС вводили внутривентрикулярно в максимально возможных объёмах для данного вида животных (5 мл/200 г. массы тела) дробно, с интервалом в 3 часа в дозе 60 мл/кг (суммарная доза) с помощью шприца через металлический зонд [47]. Животные контрольных групп получали эквивалентный объём дистиллированной воды. Действие АДС на организм экспериментальных животных оценивали в динамике в течение 2 недель. Определяли массу тела (исходное состояние, на 3, 7 и 14 сутки), оценивали

общее состояние животных после введения АДС (внешний вид, дыхание, слюноотделение, мочеиспускание и дефекация) [47]. По окончании срока наблюдения животных подвергали вскрытию и проводили макроскопическое обследование: осмотр внешнего состояния, внутренних органов грудной полости (сердце, тимус, легкие) и брюшной полости (печень, селезенка, семенники), а также почек и надпочечников. В ходе наблюдения признаков интоксикации у животных не было. Также не отмечалось нарушений основных интегральных показателей состояния и поведения животных. Исходя из результатов эксперимента можно сделать вывод, что в соответствии с классификацией веществ К. К. Сидорова, АДС относится к VI классу токсичности – относительно безвредные вещества ($LD_{50} > 15$ мл/кг).

Исследование хронической токсичности АДС проводили в условно-терапевтической дозе 5 мл/кг, установленной при исследовании специфической активности, и в дозе 20 мл/кг, что превышала условно-терапевтическую в четыре раза и была близка к максимально вводимой при однократном внутрижелудочном введении крысам [47]. Для эксперимента использовали самцов крыс массой тела 165-180 г, самок 160-180 г, возраст животных на момент начала эксперимента составил 3-3,5 месяца. В эксперименте использовано 36 крыс (18 самцов, 18 самок). Всех крыс разделили на 3 группы по 12 животных в каждой (6 самцов, 6 самок). В конце эксперимента проводили оценку токсического действия АДС на основании изменений периферической крови, функционального состояния печени, почек, центральной нервной (ЦНС) и сердечно-сосудистой систем (ССС). Таким образом, при длительном внутрижелудочном введении крысам АДС в условно-терапевтической дозе 5 мл/кг и в дозе 20 мл/кг, что превышала условно-терапевтическую в четыре раза и была близка к максимально вводимой при однократном внутрижелудочном введении крысам, не влияет на общетрофические процессы, ЦНС и ССС гематологические параметры, не влияет на функциональное состояние печени и почек животных, углеводный и липидный обмен, не нарушает белоксинтетические процессы. Отдельные колебания некоторых показателей,

установленные в ходе исследования, находятся в пределах физиологической нормы и не связаны с действием АДС.

Модель экспериментального СД создавали путем внутрибрюшинного введения аллоксана (5 % раствор из расчета 100 мг на кг массы тела животных на 0,9 % растворе хлорида натрия). Эксперименты проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой 180–220 г. Перед введением аллоксана в указанной дозе все серии животных удерживались на 14 часовом голодном и безводном режиме. Всех животных распределяли на четыре группы: первая группа (n=10) - интактные крысы, которым вводили воду очищенной из расчета 5 мл/кг веса. Вторая группа (n=10) – контрольные животные, которые получали раствор аллоксана. Третья группа (n=10) – опытные животные с аллоксановым диабетом, которым «*peros*» через зонд вводили водную вытяжку АДС в дозе 5 мл/кг веса животных 2 раза в день в течение 6 дней до введения аллоксана и последующие 4 дня – после введения аллоксана. Животным с аллоксановым диабетом четвертой группы (n=10) вводили водную вытяжку широко используемого антидиабетического сбора «Арфазетин» (производства ЗАО «Лектравы», Украина) в дозе 5мл/кг веса по аналогичной схеме. Результаты изучения антидиабетической активности исследуемого водной вытяжки АДС и препарата сравнения - «Арфазетин» при аллоксановом диабете у крыс. В группе животных, получивших водную вытяжку АДС, уровень глюкозы на 7 сутки составил $7,2 \pm 0,03$ ммоль/л, а на 14 сутки – $6,2 \pm 0,03$ ммоль/л, что было достоверно выше по сравнению с интактными животными и достоверно ниже по сравнению с контролем (аллоксан). В группе животных, получавших водную вытяжку сравнительного препарата сбора «Арфазетин», уровень глюкозы составил $9,12 \pm 0,04$ ммоль/л и $8,5 \pm 0,03$ ммоль/л на 7 и 14 сутки соответственно, что так же было достоверно выше по сравнению с интактными животными и достоверно ниже по сравнению с контролем (аллоксан).

Также изучена специфическая активность АДС в дозе 4 мг/кг на экспериментальной модели дексаметазонового диабета у крыс. В результате проведенных исследований установлено, что АДС проявляет

антигипергликемический эффект, снижая уровень глюкозы в крови, и обладает способностью восстанавливать у экспериментальных животных нарушенную функцию поджелудочной железы, предупреждая развитие СД.

Таким образом, на основе физико-химических, фармако-технологических, фармацевтических и биологических исследований разработана фармакопейная статья «Сбор антидиабетический» (ФС МЗ и СЗНРТ 23-00-02-22), а также технологический регламент, апробация которого в промышленных условиях показала его воспроизводимость.

Выводы

1. Проведен анализ и систематизация литературных данных о распространенности СД в мире по уровню социально-экономического развития стран, гендерному признаку и возрастному составу. Установлено, что разработка эффективных и экономически доступных антидиабетических лекарственных средств продолжает оставаться актуальной проблемой фармации [1-А,12-А,13-А].
2. Исследован рынок сахароснижающих ЛС Таджикистана по странам-производителям, лекарственным формам, фармакотерапевтическим группам и установлена его импортозависимость [6-А,8-А,11-А].
3. На основании теоретических и экспериментальных данных обоснован оптимальный состав сбора, состоящий из *Melissa officinalis* L – 25%, *Equisetum arvense* L. – 25%, *Inula helenium* L. – 15 %, *Cichorium intybus* L. – 15%, *Taraxacum officinale* L.- 20%. На основе фармако-технологических исследований установлено влияние степени измельчения растительного сырья и режимов настаивания на содержание сухого остатка водных вытяжек [1-А,2-А].
4. Проведено физико-химическое исследование АДС и установлено, что основными группами БАВ в его составе являются флавоноиды и полисахариды, содержание которых составляет 0,44% и 4,89% соответственно. Предложены показатели стандартизации АДС [7-А].
5. На основании фармако-технологических исследований установлены рациональные режимы получения водных вытяжек сбора, которые не противоречат фармакопейным требованиям. Разработана технологическая схема получения сбора [2-А].
6. По результатам экспериментальных исследований определены показатели качества АДС - внешний вид (смесь кусочков разной формы серовато-зеленого цвета, запах сильный и ароматный, вкус пряный, специфический), потеря массы при высушивании (не более 12%), экстрактивные вещества, извлекаемые водой

(не менее 20%), влажность (не более 10,42%), степень измельчения (от 0,18 мм до 10 мм), зола общая (не более 10%), зола, нерастворимая в 10% растворе хлористоводородной кислоты (не более 2,5%), содержание тяжелых металлов (не менее 0,01%), срок годности (не менее 2 лет) [2-А,7-А,9-А].

7. Исследована биологическая безвредность и специфическая антидиабетическая активность сбора. Установлено, что разработанная лекарственная форма относится к VI классу токсичности – относительно безвредные вещества ($LD_{50} > 15$ мл/кг). Исследована активность АДС на экспериментальных моделях аллаксанового и дексаметазонного диабета. Установлено, что АДС обладает способностью восстанавливать у экспериментальных животных нарушенную функцию поджелудочной железы и предупреждает развития СД, а также в дозах 5 и 10 мкг/кг в которых АДС проявляет антигипергликемический эффект по сравнению [3-А,4-А,5-А,10-А,14-А].

8. На основе физико-химических, фармако-технологических, бифармацевтических и биологических исследований разработана фармакопейная статья «Сбор антидиабетический» (ФС МЗ и СЗНРТ 23-00-02-22), а также технологический регламент, апробация которого в условиях промышленности показала его волеводимость [3-А,4-А,5-А,7-А,10-А,14].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Лекарственная форма в виде АДС может быть зарегистрирована как лекарственный препарат, а разработанная технология сбора представляет собой интерес для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья. Результаты полученных исследований используются в учебном процессе по следующим дисциплинам: фармацевтическая технология, фармакология, фармакогнозия, фармацевтическая химия. Результаты физико-химических исследований включены в проект ФС МЗ и СЗНРТ 23-00-02-22 АДС.

Список литературы

1. Абдуллозода, С. М. Эпидемиология сахарного диабета среди взрослого населения Таджикистана [Текст]/С. М. Абдуллозода // Здравоохранение Таджикистана. – 2021. - №4 (351). - С. 11-23.
2. Азнагулова, А. В. Современные подходы к стандартизации нового вида лекарственного растительного сырья – травы одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.) [Текст] / А. В. Азнагулова, В. А. Куркин // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. Материалы научно практической конференции с международным участием «Фармацевтическая наука: достижения, инновации и перспективы». – 2015. - № 16. – С. 10-11.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // – 9-й выпуск. - Сахарный диабет. – 2019. - №22(1S1). – С.1-144.
4. Аптечна технологія ліків Практикум для студентів фармацевтичних вузів та факультетів / О.І.Тихонов, Т. Г. Ярних, В. О. Соболева та ін.; За ред. О. І. Тихонова. – Х.: Вид-во НФАУ, 2001. – 256 с.
5. Балаболкин, М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей [Текст] / М. И Балаболкин, Е. М Клебанова, В. М Креминская. - М.: ООО «Издательство «Медицина», 2005. – 512 с.
6. Балаболкин, М.И. Состояние и перспективы борьбы с сахарным диабетом. [Текст] / М.И. Балаболкин // Проблемы Эндокринологии. – 1997. - №43(6). – С.3-9.
7. Безчаснюк, Е. И. Выбор действующих веществ для создания препарата антидиабетического действия [Текст] / Е. И. Безчаснюк, К. Н. Тораев //Матеріали їх науково-практичної конференції з міжнародною участю" Управління якістю в фармації". - Харків, 2015. - С. 22-23.
8. Беляева, Ю. Б., Сахарный диабет в практике терапевта: / Ю. Б Беляева, Ф.

- К Рахматуллов // Учеб. пособие. – Пенза, 2010. – 132 с.
9. Блинова, К.Ф. Лекарственные растения тибетской медицины и их биологическая активность [Текст] / К.Ф. Блинова, А.Н. Бадмаев // Мат. научн. конф. Ленинградского хим-фарм. института. - Л., 1967. - С.147-148.
 10. Блинова, О. Л. Разработка рациональных методик идентификации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов подземных органов [Текст]: дисс. канд. фарм. наук: 15.00.02 / О.Л. Блинова. – 2000. – 153 с.
 11. Бобкова, Н. В. Влияние некоторых технологических факторов на качество водных извлечений из травы пустырника [Текст] / Н. В. Бобкова О. Н. Григорьева, А. А. Сорокина // Фармация. – 1993. – Т. № 43, № 2. – С. 74 – 75.
 12. Бобкова, Н. В. Исследования по контролю качества растительных порошков в лекарственных средствах [Текст]: дисс. ...канд. фарм. наук: 15.00.02 / Бобкова Наталья Владимировна. – Москва, 1998. – 300 с.
 13. Бойко, Н. Н. Изучение некоторых технологических и фармакогностических параметров *Calendulae flores* [Текст] / Н. Н. Бойко, Е. Т. Жилиякова // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. - 2018. - №1. - С.85-93.
 14. Болтабекова, З.В. Аналитические и фармакотерапевтические аспекты исследования Melissa лекарственной [Текст]/ З.В. Болтабекова // Конф. молодых исследователей «Аспирантские чтения – 2000». - Самара: СамГМУ, 2000. – С. 31–32.
 15. Булаев, В.М. Безопасность и эффективность лекарственных растений. [Текст] / М.: В.М. Булаев, Е.В. Ших, Д.А. Сычев // Практ. мед. - 2013. – 271 с.
 16. Буханова, У. Н. Методика определения суммы фруктозанов и фруктозы в сборе «Лорполифит» [Текст] / У. Н. Буханова, Д. М. Попов, Н. Г. Селезнев // Фармация. – 2013. - №1. – С.22–24.

17. Вербовой, А.Ф. Ожирение — основа метаболического синдрома. [Текст] / А. Ф. Вербовой, Н. И. Вербовая, Ю. А. Долгих // Ожирение и метаболизм. -2021. - №18(2). – С.142-149.
18. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / А. И. Гризодуб, Н. Н. Зволинская, Н. Н. Архипова [и др.] // Фармаком. – 2004. – №2. – С. 20-34.
19. Вплив метформіну на розвиток інсулінорезистентності індукованої дексаметазоном у щурів [Текст] / В. В. Полторак [и др.] // Ендокринологія. – 2000. – Т.5, №2. – С. 249-251.
20. Всемирная организация здравоохранения (2010) Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). – 2010. - С. 165–178.
21. Галстян, Г.Р. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения [Текст] / Г. Р. Галстян, Е. А. Шестакова, И. А.Скляник // Сахарный диабет. – 2017. - №20(4). – С.270-278.
22. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>
23. Гнездилова, К. И. Технология изготовления настоек различными методами [Текст] / К. И. Гнездилова // Символ науки. - 2018. - №1-2. - С.173-174.
24. ГОСТ 24027 8. Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержание золы, экстрактивных и дубильных веществ, эфирных масел. Лекарственное растительное сырье. – М., 1980. - С. 284 – 294.
25. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том. II, III. [Текст] / [Электронный ресурс Федеральной электронной медицинской библиотеки Министерства здравоохранения Российской Федерации]

- Федерации].
26. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. - Том IV. [Текст]/ Москва, 2018. – С.6343-6350.
 27. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье [Текст] / МЗ СССР. 11-е изд. доп. - М.: Медицина, 1989. - 400 с
 28. Государственная фармакопея СССР. Вып.1: Общие методы анализа [Текст]/ МЗ СССР. 11-е изд. доп. - М.: Медицина, 1987. - 336 с.
 29. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] 28
 30. Гравель, И. В. Корни одуванчика и фитопрепараты на его основе как источники микроэлементов [Текст] / И. В. Гравель // I Российский фитотерапевтический съезд: сб. науч. тр. – М., 2008. – С. 272 – 273.
 31. Гризодуб А. И. Особенности фармакопейных подходов к количественному определению лекарственного растительного сырья и суммарных фитопрепаратов [Текст] /А. И.Гризодуб, О. А. Евтифеева, К. И. Проскурина //Фармаком. - 2012. - № 3. - С.7–30.
 32. Дедов, И. И. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых [Текст] / И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2020. - №23(S2). – С.4-102.
 33. Дедов, И. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета [Текст]/ И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (1). – С. 13-41.
 34. Демидова Т. Ю., Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой терапии и наличия сахарного диабета 2 типа [Текст] / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова, С. Н. Переходов. М. Б. Анциферов // Сахарный диабет. - 2021. - Т. 24, №3. - С. 231-242.
 35. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.

36. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид., 4 допов. [Текст] - Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
37. Державна Фармакопея України / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., доп. 1. [Текст]. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 520 с.
38. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». –1-е вид., доп.2. [Текст]. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
39. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид [Текст]. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
40. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. [Текст]: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
41. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. [Текст]. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
42. Диагностика и ведение сахарного диабета 2 типа (HEARTS-D). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (WHO/UCN/NCD/20.1). 42
43. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) [Текст] / за редакцією О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528с.
44. Дроздова, И. Л. Исследование растительных источников полисахаридов и фенольных соединений и перспективных практического использования в фармации [Текст]: автореф. дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.02 / Дроздова

- Ирина Леонидовна. – Пятигорск, 2006. – 47 с.
45. Евстафьев, С. Н. Биологически активные вещества одуванчика лекарственного *Taraxacum officinale* wigg. (обзор) [Текст] / С. Н. Евстафьев, Н. П. Тигунцева // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2014. - № 1 (6). – С.18 – 27.
 46. Евстигнеев, Э. И. Определение полисахаридов в растительном сырье и препаратах лигнина [Текст] / Э. И. Евстигнеев // Химия растительного сырья. – 2016. - № 2. - С. 5-11.
 47. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. [Текст] / В. М. Коваленко [и др.] // Методичні рекомендації. – К., 2001. – С.74-97.
 48. Ершова, И.Б. Общие требования к приготовлению настоек, отваров. Дозирование фитопрепаратов [Текст] / И. Б. Ершова, Т. Ф. Осипова // Актуальна інфектологія. Фітотерапія від А до Я. – 2016. - №3(12). - С. 123-127.
 49. Запесочная, Г. Г. Химическая стандартизация растительного сырья и фитопрепаратов [Текст] / Г. Г. Запесочная, В. А. Курник // Фитохимия для развития отечественной фармацевтической промышленности: труд. конф. респ. науч.-практ. конф., посвященной 60-летию М. Н. Мухаметжанова, 2000 г. – Караганда, 2000. – С. 61-63.
 50. Звездина, Е. В. Представители семейства *Lamiaceae* Lindl. как источники лекарственного растительного сырья для получения нейротропных средств (обзор) [Текст] / Е. В. Звездина, Ж. В. Дайронас, И. И. Бочкарева, И. Н. Зилфикаров [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. - №8(1). – С.4-28.
 51. Зоҳидов, Х. Канзишифо [Матн] / Х. Зоҳидов. - Душанбе Ирфон 1991. – 53 с.
 52. Игнатовец, О. С. Идентификация фенольных соединений змееголовника молдавского (*Dracoscephalum moldavica* L.) [Текст] / О. С. Игнатовец, О. Г.

- Совастей, Е. В. Феськова и [др.] // Труды БГТУ. – 2020. - Серия 2. - №1. - С. 5- 10.
53. Изучение качественного и количественного содержания биологически активных веществ в витаминном сборе крапивы и рябины (Обзор) [Текст] / В. Ю. Жилкина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. - №(2). – С.200-207.
54. Изучение технологических параметров сырья боярышника алматинского (*Crataegus almaatensis* rojark) [Текст] / Э. Н. Бекболатова [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2017. - №1. - С.418-421.
55. Икрами, М. Б. Накопление фенольных соединений травой Melissa в зависимости от вегетативной фазы развития [Текст] / М. Б. Икрами, К. К. Мирзорахимов, Г. Н. Тураева // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Обеспечение продовольственной безопасности и качества продуктов первой необходимости в условиях деятельности Республики Таджикистан во Всемирной торговой организации и таможенного союза». Душанбе. - 2016. - С.34-37.
56. Ишанкулова, Б. А, Сравнительная характеристика некоторых сахароснижающих растений Таджикистана и антидиабетических сборов на их основе [Текст] / Б. А. Ишанкулова, У. П. Юлдашева, М. В. Урунова // Вестник Авиценны. – 2013. - №1. – С.121 – 125.
57. Ишанкулова, Б. А. Фармакология некоторых сахароснижающих растений Таджикистана и антидиабетических сборов на их основе [Текст]: дис. . д-ра мед.наук / Б. А. Ишанкулова.- Душанбе, 1999.- 132 с.
58. Ишанкулова, Б. А., Антиоксидантные свойства некоторых лекарственных растений Таджикистана [Текст] / Б. А.Ишанкулова, М. В.Урунова, А. М.Сабурова // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее. Душанбе, 2019. -

Том 3. - С. 32-34.

59. Ишанкулова, Б.А. Курс лекций по фармакотерапии [Текст] / Б. А. Ишанкулова. – Душанбе : типография ТГМУ им. Абуали ибни Сино, 2017. -137 с.
60. Ідентифікація біологічно активних речовин у зборі в умовах аптек [Текст] / О. Ф. Пімінов [и др.]– Інформаційний лист № 68–2015. – К., 2015. – 4 с.
61. Кароматов, И. Д. Мелисса лекарственная - химический состав, применение в Древней, современной народной и научной медицине [Текст] / И. Д. Кароматов, Х. А.У. Музаффаров // Биология и интегративная медицина. – 2021. – № 3(50). – С.203-236.
62. Кароматов, И. Д., Возможности использования препаратов корня имбиря при сахарном диабете (обзор литературы) [Текст] / И. Д. Кароматов, Д. К. Асланова // Биология и интегративная медицина. - 2019. - № 1. - С. 78–89.
63. Кашин, В. К. Микроэлементный состав некоторых лекарственных растений Забайкалья [Текст] / В.К. Кашин // Раст. ресурсы. – 2010. – Т.46, вып.3. – С.73-85.
64. Коломиец, Н.Э. Растения рода хвощ (*Equisetum* L.) - перспективные источники новых лекарственных препаратов [Текст] / Н. Э. Коломиец, Г. И. Калинкина, Р. А. Бондарчук // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке. – 2008. - №10(8). – С. 392-393.
65. Корсун, В. Ф. Фитотерапия – как элемент современной медицины [Текст] / В. Ф. Корсун, Е. В. Корсун // Практ. фитотер. – 2007. – № 1. – С. 5– 8. 65
66. Кортиков, В. Н. Полная энциклопедия лекарственных растений [Текст] / В.Н. Кортиков, А. В. Кортиков. – Ростов н/Д: Феникс, 2008. – 797 с.
67. Кудашкина, Н. В. Исследования по разработке сборов из лекарственного растительного сбора [Текст] / Н. В. Кудашкина, С. Р. Хасанова, Э. Х. Галиахметова [и др.] // Человек и лекарство: сборник материалов XIV Российского национального конгресса. – Москва, 2007. – С. 393.
68. Курдюков, Е. Е. Фармакогностическое исследование семян льна и листьев

- стевиин как компонентов растительного сбора «Стелинол» [Текст]: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Е. Е. Курдюков. – Самара, 2019. – 24 с.
69. Кутакова, А. М. Перспективы разработки сбора гипогликемического действия в комплексной терапии больных диабетом. [Текст] / М. А. М. Кутакова, В. Н. Давыдов, П. Г. Мизина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2016. – № 6. – С. 40-43.
70. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2001. – 320 с.
71. Лекарственные растения и фитотерапия: [учебное пособие] [Текст] / В. Н. Савченко [и др.]. – Харьков: Гриф, 2004. – 272 с.
72. Лесиовская, Е. Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии [Текст] / Е. Е. Лесиовская, Л. В. Пастушенков. - М.: Гэотар-Медиа; 2012. – 590 с.
73. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. [Текст] – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2009. – 27 с.
74. Малый патент № ТЈ 1138 Республики Таджикистан, Антидиабетический сбор [Текст] / Рахимова М.Х. [и др.]; заявитель и патентообладатель Таджикский национальный университет. - №2001495; заявл.31.12.20, зарегистр. 22.02.21 – 6 с.
75. Марахова, А. И. Спектрофотометрия в анализе сборов [Электронный ресурс] / А. И. Марахова, А. С. Аврач, Т. А. Скалозубова и др. // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 2. – Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=706>
76. Мародмамадова, Н. Г. Адаптогенное действие некоторых лекарственных растений Таджикистана [Текст] / Н. Г. Мародмамадова // Международная научно-практическая конференция. Академия Наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук Центр инновационной биологии и медицины. - Душанбе 2019. - С. 33 – 35.
77. Матковская, А. Н. Фитотерапия в комплексном лечении сахарного диабета

- [Текст]/ А. Н. Матковская, Т. Е. Трумпе // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 35–38.
78. Моисеев, Д. В. Антигипергликемическая активность девясила высокого цветков при различных условиях хранения [Текст] / Д. В. Моисеев // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. - №3. – С.116-119.
79. Музафарова, М.Х. Фармакология антидиабетического сбора "Чорбарг": автореф. дис канд. мед. наук / М.Х. Музафарова. - Душанбе, 2012. – 24 с.
80. Назаров, М. Н. Атласи рустаниҳои шифобахши Тоҷикистон [Матн] / М.Н. Назаров, Н. М. Назаров. - Душанбе: ДДТТ, 2018. – 224 с.
81. Науково практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем`якін, [и др.]. – К: Авіцена, 2002. – 156 с. 83
82. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем`якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдинова. – К: Авіцена, 2002. – 156 с.
83. Немченко, А. С., Удосконалення сучасних підходів до референтного ціноутворення на препарати інсуліну [Текст] / А.С. Немченко, В. М. Назаркина // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 5.– С. 23-33.
84. Николаева, И. Г. Разработка и стандартизация средств растительного происхождения, обладающих адаптогенной активностью [Текст] / И. Г. Николаева // Автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. – Улан-Удэ, 2012. – 48 с.
85. Никонов, Г. К. Основы современной фитотерапии [Текст] / Г. К. Никонов, Б.М Мануйлов. - ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - 520 с.
86. Носов, А. М. Лекарственные растения официальной и народной медицины [Текст] / А. М. Носов. – М. :Эксмо, 2005. – 800 с
87. Нуралиев, Ю. Важнейшие лекарственные растения Таджикистана [Текст] / Ю. Нуралиев, Л. Нуралиев. - Душанбе: Контраст, 2015. – 117 с.

88. Нуралиев, Ю.Н. О сущности и тяжёлых последствиях тактики терапии сахарного диабета по принципу «подобное подобным» [Текст]/ Ю.Н. Нуралиев, М.У. Шарофова, Ш.С. Сагдиева // Вестник Авиценны. - 2015.- №3(64).- С. 151-156.
89. Определение количества эритроцитов в крови крыс с помощью фотоэлектроколориметра [Текст] / В. А. Лутов [и др.] // Гигиена труда и профессиональные заболевания. - М. : Медицина, 1976. - №10-12. – С.57–58.
90. Определение количественного состава полисахаридных соединений растений рода медуница [Текст] / В. С. Казакова [и др.] // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. - Т.2, №4. - С.73-77.
91. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов [Текст] // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349-354.
92. Пашинский, В. Г. Лекарственные растения в терапии сахарного диабета [Текст] / В. Г. Пашинский // Одесса: Вариант, 1991. – 30 с.
93. Полле, А.Я. Выделение и общая характеристика полисахаридов из пижмы обыкновенной, мать-и-мачехи и лопуха войлочного [Текст] / А.Я. Полле, Р.Г. Оводова, С.В. Попов // Химия растительного сырья. – 1999. – №1. – С. 33– 38.
94. Полторац, В. В. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів [Текст] / В. В. Полторац, Н. І. Горбенко // Доклінічне вивчення лікарських засобів / за ред. член-кор. АМН України, акад. О. В. Стефанова. – Київ, видавничий дім "Авіцена", 2001. – С. 396-408.
95. Практическая фитотерапия [Текст] // Т. А. Виноградова [и др.] – М.; СПб.: Нева, Олма-Пресс, Валери СПД; 1998. – 640 с.
96. Проект Фармакопейной статьи МЗ и СЗНРТ 23-00-02-22 «Антидиабетический сбор», М. Х. Рахимова, С.М. Мусозода, О. С.

- Шпичак [и др.]. - С. 16.
97. Разработка технологии и состава средства для полости рта на основе фитосубстанций [Текст] / О.Н. Абросимова, Н.С. Пивоварова, М.А. Буракова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2021. - №10(4). – С.37-45.
98. Резолюция ООН по сахарному диабету. *Сахарный диабет*. 2007;10(1):2-3.<https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/5906>
99. Сайбель, О. Л., Перспективы использования цикория обыкновенного *Cichoriumintybus* L. в качестве лекарственного растительного сырья [Текст] / О. Л. Сайбель, Т. Д. Даргаева // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2015.- № 2 (7). – С. 36-43.
100. Самбукова, Т. В. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии [Текст] / Т. В. Самбукова, Б. В. Овчинников, В. П. Ганapolьский, и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №2. – С. 56–63.
101. Саттаров, Д. С. Растаниҳои шифобахш [Матн] / Д. С. Саттаров. // 84Д.: «Нур-Print», 2013. – 124 с.
102. Сафарзода, Р. Ш. Качественное определение инулина в клубнях топинамбура [Текст] / Д. Р. Халифаев, Х. Абдукаримзода, Дж. Джалилов. Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)»: Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее. – Душанбе, 2019. - Том 3. - С. 55-56.
103. Серебряная, Ф. К. Эколого-ботанические и фитохимические исследования представителей семейства Lamiaceae в рамках проведения комплексного мониторинга перспективных ресурсных видов флоры Северного Кавказа [Текст] /Ф. К. Серебряная // Флора и заповедное дело на Кавказе: история и современное состояние изученности: материалы Международной конференции (22–25 мая 2019 г. Пятигорск). – Пятигорск, 2019. - С. 76–84.

104. Силина, А. В., Низкомолекулярные соединения корней девясила [Текст] / А.В. Силина, Д. Н. Ведерников // Леса России: Политика, Промышленность, Наука, Образование. Материалы третьей международной научно-технической конференции. - Санкт-Петербург 2018. – С. 129-132.
105. Ситовой анализ. ОФС 42-0136-09 // Государственная Фармакопея Российской Федерации 12 изд. (1 ч.). - М.: Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2008. - 696 с.
106. Смылова, О. А. Идентификация полисахаридов и органических кислот в сборе, обладающем уrolитической активностью [Текст] / О.А. Смылова, А.А. Маркарян // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины». – Омск: ИЦРОН, 2015. – № 2. – С. 126-127.
107. Смылова, О.А. Качественная и количественная оценка содержания сахаров в комплексном растительном средстве для терапии и профилактики уролитиаза [Текст] / О. А. Смылова, А. А. Маркарян // «Научная дискуссия: вопросы медицины»: Сб. ст. по материалам XXXVI междунар. заочной науч.-практ. конф. – М.: Международный центр науки и образования, 2015. – С. 83-89.
108. Современные методы экстрагирования лекарственного растительного сырья (обзор). [Текст] / С.С. Белокуров, И.А. Наркевич, Е.В. Флисюк и [др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. - №56(6). – С.45–50.
109. Современные требования к контролю качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов по показателю «Измельченность» [Текст]/ Е. Л. Ковалева [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. -2020. - №10(4). – С.218–227.
110. Соколов, С. Я. Фитотерапия и фармакология [Текст] /С. Я. Соколов. - М.: Мед. информ.агентство, 2000. – 976 с.

111. Сумароков, А.Б. Клиническая электрокардиология [Текст]/ А. Б. Сумароков, А.А. Михайлов. - М. : Медицина, 1975. – 224 с.
112. Сумина, Е. Г. Тонкослойная хроматография. Теоретические основы и практическое применение [Текст] / Е.Г. Сумина, С.Н. Штыков, Н.В. Тюрина. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2002. – 102 с.
113. Сучасні аспекти застосування лікарських рослин у лікуванні та профілактиці цукрового діабету: метод. рек. / О. А. Рубан [и др.] - Харків: НФаУ, 2020. - 82 с.
114. Тарасенко, Н. А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика [Текст] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27144> (дата обращения: 08.02.2022). 2
115. Тернинко, І. І. Дослідження елементного складу сировини мальви лісової в порівнянні з ґрунтом [Текст] / І. І. Тернинко, У. Є. Онищенко // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 4. – С. 168–169.
116. Тесёлкина, А. Д. Антимикробная и противогрибковая активность извлечений из травы цикория обыкновенного [Текст] /А. Д. Тесёлкина, Н. В. Корожан, Н. Э. Колчанова // Вестник фармации. – 2017. - №1(75). – С. 47-51.
117. Технология лекарств промышленного производства : учебник для студ. Высш. Учеб. Завед. : в 2 ч Ч. 1 : перевод с укр. [Текст] / В. И. Чуешов [и др.]. – Винница : Новая Книга, 2014.
118. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. Высш. Учеб. Завед.: в 2 ч Ч. 2 : перевод с укр. [Текст] / В.И.Чуешов [и др.]. – Винница : Новая Книга, 2014. – 664 с.
119. Токарева, М.Г. Изучение отдельных показателей качества растительной композиции седативного действия [Текст] / М.Г. Токарева // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2019. – Вып. 74. – С. 201-205.

120. Токтоналиев, И. У. Место и роль фитопрепаратов в современной медицинской практике [Текст] / И. У. Токтоналиев // Наука новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 7. – С. 125-127.
121. Тринеева, О. В. Определение суммы полисахаридов и простых сахаров в листьях крапивы двудомной [Текст] / О. В. Тринеева, А. И. Сливкин // Вестник ВГУ, серия: химия. Биология. Фармация. – 2017. - № 1. - С. 164-169.
122. Усманов, У.Х., Исследование острой токсичности суммарного препарата из лекарственного растительного сырья [Текст] / Х. С. Зайнутдинов, М. Х. Турсунова, Н. А. Абдурахманова // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)»: Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее. – Душанбе, 2019. - Том 3. - С.60-61.
123. Фармакогнозия. Лекарственное сырьё растительного и животного происхождения: учебное пособие [Текст] / под ред. Г.П. Яковлева. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 863 с.
124. Фармакогностические и фармакологические аспекты создания новых седативных препаратов на основе лекарственного растительного сырья [Текст] / М.Г. Токарева, Ю.Э. Прожогина, Е.И. Каленикова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 3-10.
125. Фармакологический скрининг при разработке фармацевтических композиций из лекарственного растительного сырья [Текст] / В. П. Панин, М. И. Панина, М. Г. Токарева [и др.] // Достижения современной фармакологической науки: материалы всероссийской научной конференции молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина. – Рязань, 2018. – С. 84-85.
126. Фитотерапия против диабета. Травы жизни [Текст] / В.Ф. Корсун [и др.] //

- Под редакцией д. м. н., акад. РАЕН, проф. В. Ф. Корсуна. - ЗАО «Издательство Центрполиграф», 2016. - С.390.
127. Фитотерапия с основами клинической фармакологии [Текст] / под ред. В. Г. Кукеса. – М. : Медицина, 1999. – 192 с
 128. Флора Таджикской ССР. - Л.: Наука, 1988
 129. Хайдаров, К.Х. Лечебные растения Таджикистана [Текст] / К. Х.Хайдаров. - Душанбе: Ирфон, 1988. – 88 с.
 130. Хайдарова, Ф. А. Влияние COVID-19-инфекции на развитие сахарного диабета 1 типа у детей и подростков [Текст] / Ф.А.Хайдарова, Н. У. Алимова, А.В. Алиева, А. С. Садыкова, М. Д. Арипова // Сахарный диабет. – 2022. - №25 (1). – С.21-26.
 131. Ходжиматов, М. Дикорастущие лекарственные растения Таджикистана [Текст] / М. Ходжиматов. - Душанбе: Ирфон, 1989. - С.15-16.
 132. Цимбалист, Н.А. Фармакогностическое изучение и стандартизация сбора противодиабетического. Фармакогностическое изучение побегов голубики [Текст]: Автореф. дис....кандидат фармацевтических наук. - Пермь, 2008. –23 с.
 133. Чекина, Н. А. Сахарный диабет: возможности фармакотерапии с использованием средств растительного происхождения [Текст] / Н. А. Чекина, С. А. Чукаев, С. М. Николаев // Вестник БГУ. - 2010. - № 12. - С. 71– 78.
 134. Чекман, І.С. Флавоноїди – клініко-фармакологічний аспект [Текст] /І.С. Чекман // Фітотерапія в Україні. - 2000. – №2. – С. 3-5.
 135. Шарофова, М. У. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 1) [Текст] / М.У. Шарофова, Ш. С. Сагдиева, С. Д. Юсуфи // Вестник Авиценны. – 2019. – Т.21, №3. – С. 502-512.
 136. Шарофова, М. У. Фармакологическая характеристики сбора «Новобет» [Текст] М. У. Шарофова, С. Д. Юсуфи, Ш. С. Сагдиева, С. С. Джабборова / Материалы международной научно-практической конференции (67-ой

- годовой), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее. – Душанбе, 2019. - Том 3. - С. 66-68.
137. Шахсуфбекова, О. М. Биохимические и фармакологические свойства клубней топинамбура: [Текст] Автореф. дис...кандидат биологических наук. - Душанбе, 2020. – 60 с.
138. Юлдашева, У. П. Сравнительное изучение антидиабетического действия сборов «Маранкхуч» и «Чордору» [Текст] / У. П. Юлдашева, Б. А. Ишанкулова // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее. - Душанбе, 2019. - Том 3. - С. 69-70
139. Юлдашева, У. П. Экспериментально-клиническое изучение антидиабетического сбора "Юнибет" [Текст] Автореф. дис...кандидат медицинских наук. - Душанбе, 2005. – 26 с.
140. Ahmed, W. Functional and therapeutic potential of inulin: A comprehensive review [Text] / W. Ahmed, S. Rashid // Crit. Rev. FoodSci. Nutr. – 2017. - №11. – P.1-13.
141. Barret, T.G. The emergence of type 2 diabetes in childhood [Text] / T.G. Barret, S. Ehtisham // Ann. Clin. Biochem. - 2004. - Vol. 41. - P. 10-16.
142. Bommer, C. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study [Text] / C. Bommer, E. Heesemann, V. Sagalova // Lancet Diabetes Endocrinology. – 2017. - N5(6). – P.423–430.
143. Candler, T.P. Continuing rise of Type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. [Text] / T.P. Candler, O. Mahmoud, R.M. Lynn // Diabet Med. – 2018. - N35(6). – P.737-744.
144. Diabetes Risk factors. (n.d.) International Diabetes Federation. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/risk-factors.html>

145. Divers, J. Trends in incidence of type 1 and type 2 diabetes among youth – selected counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015 [Text] / J. Divers, E.J. Mayer-Davis, J.M. Lawrence // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2020. - N69(6). – P.161-165.
146. Dos Santos, J.G.Jr. Sedative and anticonvulsant effects of hydroalcoholic extract of *Equisetum arvense* [Text] / J.G.Jr. Dos Santos, M.M. Blanco, F.H. Do Monte // Fitoterapia. – 2005. - N76(6). – P.508-513.
147. Ekoe, J-M. Screening for Diabetes in Adults [Text] / J-M. Ekoe, R. Goldenberg, P. Katz // Can J Diabetes. – 2018. - N42. – P.16–19.
148. From Alma-Ata towards universal health coverage and the Sustainable Development Goals. Declaration of Astana. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf?sfvrsn=380474fa_22
149. General Assembly resolution 73/2, Political declaration of the third high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases, A/RES/73/2 (10 October 2018).
150. <https://e-cis.info/cooperation/3772/90376/>
151. Huang, I. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia. A systematic review, meta-analysis, and metaregression [Text] / I. Huang, M.A. Lim, R. Pranata // Diabetes Metab Syndr. – 2020. - N14(4). – P.395-403.
152. International diabetes federation Diabetes Atlas – 10th edition [Text] / Available at: <http://www.diabetesatlas.org>
153. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. [Text] / – Brussels, Belgium: 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org>
154. Ivanova, V. Phytochemical Profile of *Inula britannica* from Bulgaria [Text] / V. Ivanova, A. Trendafilova, M. Todorova // Nat. Prod. Commun. – 2017. - N12(2). – P.153-154.
155. Karimi, A. Herbal versus synthetic drugs; beliefs and facts. [Text] / A. Karimi,

- M. Majlesi, M. Rafieian-Kopaei // Journal of Nephroarmacology. - 2015. - Vol. 4. - P. 27–30.
156. Miller, K.M. Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S.: Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry. [Text] / K.M. Miller, N.C. Foster, R.W. Beck // Diabetes Care. – 2015. - N38(6). – P.971-978.
157. Mineral content of some medicinal herbs [Text] / I. Gogoasa [et al.] // J. Horticult., Forest. Biotech. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 65–67.
158. Modern aspects of the use of medicinal plants in the treatment and prevention of diabetes mellitus: guideline [Text] / O. A. Ruban, Malek Walid Ahmad Alhalaf, N. A. Herbina, T.E.Kolisnyk. - Kharkiv : NUPH, 2020. - 82 p.
159. Moucheraud, C. The costs of diabetes treatment in low- and middle-income countries: a systematic review. [Text] / C. Moucheraud, C. Lenz, M. Latkovic, // BMJ Glob Health. – 2019. - N4. - e001258.
160. Mulkens, A. Flavonoids of the leaves of *Melissa officinalis* L. [Text] / A. Mulkens, I. Kapetanidis // Pharm. Acta Helv. – 1987. - N62 (1). – P. 19–22.
161. Nathan, D. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [Text] / D. Nathan, J. Buse, M. Davidson. // Diabetes Care. - 2006. - Vol. 29. - P. 1963-1972.
162. Neborachko, M. Vlasenko I. Current trends of digital solutions for diabetes management. [Text] / M. Neborachko, A. Pkhakadze, I. Vlasenko // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2018. - N12(4). – P.2997–3003.
163. New WHO Global Compact to speed up action to tackle diabetes. [Text] / URL: <https://www.who.int/news/item/14-04-2021-new-who-global-compact-to-speed-up-action-to-tackle-diabetes>
164. Screening of 33 medicinal plants for the microelements content [Text] / D. S. Ştef1 [et al.] // Sci. Papers: Anim. Sci. and Biotech. – 2010. – Vol. 43, № 1. – P.

127–132.

165. World Health Organization (2016). Global Report on Diabetes. Available[Text] /onlineat:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf 33
166. Wu, L. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a metaanalysis and subgroup analysis [Text] / L. Wu, L. Cui, W.H. Tam // SciRep. – 2016. - N6. – P.30539.
167. Zambon, A. Non- high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease in patients with diabetic dyslipidaemia. [Text] / A. Zambon // Diabetismellitus. – 2020. - N23(1). – P.65-71.
168. Zhang, Y. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study [Text] / Y. Zhang, Y. Cui, M. Shen // Diabetes Res Clin Pract. – 2020. - N165. – P. 108227.
169. Zhuang W. Adverse effects of gestational diabetes-related risk factors on pregnancy outcomes and intervention measures [Text] / W. Zhuang, J. Lv, Q. Liang // Exp Ther Med. – 2020. - N20. – P.3361-3367.
170. Rusnak, I.T. Diabetes mellitus and some microelements [Text] / I.T. Rusnak // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2015. - №7. - P. 36-38.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Рахимова, М. Х. Лекарственные растения флоры Таджикистана, применяемые в терапии сахарного диабета [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак // Наука и инновация.– 2019. - №3. - С.76-80.

[2-А]. Рахимова, М. Х. Изучение фармако – технологических параметров некоторых растений флоры Таджикистана, обладающих антидиабетической активностью [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак // Наука и инновация. – 2019. - №3. - С.51-55.

[3-А]. Рахимова, М. Х. Разработка и экспериментальное исследование эффективности нового антидиабетического сбора на модели аллоксанового

диабета у крыс [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак, О. Я. Мищенко // Наука и инновация. – 2020. - №4. - С.125-130.

[4-А]. Рахимова, М. Х. Исследование биологической безвредности нового антидиабетического сбора [Текст] / М.Х. Рахимова // Наука и инновация. – 2021. - № 1. - С.18-23.

[5-А]. Рахимова, М. Х. Исследование специфической активности антидиабетического сбора на моделях дексаметазонового диабета [Текст] / М. Х. Рахимова, С.М. Мусозода, И. Ф. Рахимов, М. М. Зарипова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2022. - Том XII, №2. - С. 109-115.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[6-А]. Рахимова, М. Х. Анализ рынка лекарственных средств, применяемых в терапии сахарного диабета в Таджикистане [Текст] / М. Х. Рахимова, С.М. Мусозода // Материалы Республиканской научно-теоретической конференции, посвященной «5500-летию древнего Саразма», «700-летию выдающего таджикского поэта Камола Худжанди» и «20-летию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)». - 20-27 апреля 2020 года. - С. 214.

[7-А]. Рахимова, М. Х. Фитохимический анализ корней девясила высокого, одуванчика обыкновенного и цикория обыкновенного с целью применения в комплексной терапии сахарного диабета [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода, А.Д. Юсуфзода // Материалы XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва (6-9 апреля 2020). - С.69.

[8-А]. Рахимова, М. Х. Анализ ассортимента сахараснижающих лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Республики Таджикистан [Текст] / М.Х. Рахимова, С. М. Мусозода, О. С. Шпичак // Фармацевтический журнал. – 2021. - Т.76. №2. - С. 3-10.

[9-А]. Рахимова, М. Х. Определение макро- и микроэлементного состава лекарственного сбора антидиабетической активности [Текст] / М.Х. Рахимова,

С.М. Мусозода // Материалы Республиканской научно-теоретической конференции, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан, 110-летию со дня рождения Народного поэта Таджикистана, Героя Таджикистана Мирзо Турсунзаде, 110 - летию со дня рождения Народного писателя Таджикистана Сотима Улугзода и «Двадцатилетию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)». - 20-27 апреля 2021 года. - С.188.

[10-А]. Рахимова, М. Х. Изучение хронической токсичности нового антидиабетического сбора [Текст] // Материалы II международной научно-практической конференции на тему «Современные проблемы химии, применение и их перспективы», посвященная 60-летию кафедры органической химии и памяти д.х.н., профессора Холикова Ширинбека Халиковича. - 14-15 мая 2021 года. - С. 356 – 358.

[11-А]. Рахимова, М.Х. Характеристика сахароснижающих лекарственных средств на фармацевтическом рынке Таджикистана [Текст] / М.Х. Рахимова, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак // Материалы и международная научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в фармацевтической технологии» - Харьков, 13 октября 2021 г. - С. 161-163.

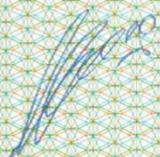
[12-А]. Рахимова, М.Х. Корни цикория обыкновенного и одуванчика лекарственного, произрастающего в Таджикистане как перспективные фитопрепараты в терапии сахарного диабета [Текст]/ М.Х. Рахимова, Ш.Ш. Лукманова, И.Ф. Рахимов, С.М. Мусозода // Материалы республиканской научно-теоретической конференции преподавателей, сотрудников НИИ ТНУ посвящённой «Годам развития промышленности (2022-2026)» и «Чествованию Мавлоно Джалалиддина Балхи». - 20-27 апреля 2022 года. - С.46-49.

[13-А]. Рахимова, М.Х. Применение лекарственных растений в комплексной терапии сахарного диабета [Текст] / М.Х. Рахимова, Ш.Ш. Лукманова, Мусозода С.М. // Материалы республиканской научно-

практической конференции на тему «Флора Таджикистана – источник для разработки и применения лекарственных средств». – Душанбе, 2022. - С.64-66.

Патент

[14-А]. Малый патент № ТЈ 1138 Республики Таджикистан, Антидиабетический сбор [Текст] / Рахимова М.Х., Мусозода С.М., Рахмонов А.У., Максудов К. С., Шпичак О.С., Мищенко О.Я., Мусоев Р.С.; заявитель и патентообладатель - Таджикский национальный университет. - №2001495; заявл.31.12.20, зарегистр. 22.02.21.

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН		ИДОРАИ ПАТЕНТӢ
НАХУСПАТЕНТ		
№ ТҶ 1138		
БА ИХТИРОИ <i>Маҷмаагигеҳӣ зидди диабетӣ</i>		
Дорандаи нахустпатент	Донишгоҳи миллии Тоҷикистон	
Сарзамин	Ҷумҳурии Тоҷикистон	
Муаллиф(он)	Раҳимова М.Х., Мусозода С.М., Раҳмонов А.У., Маҳсудов К.С., Шпичак О.С., Мищенко О.Я., Мусоев Р.С.	
Аввалияти ихтироъ	31.12.2020	
Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза	31.12.2020	
Аризаи №	2001495	
Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон	22 февралӣ	с. 2021 ба қайд гирифта шуд
Нахустпатент этибор дорад аз	31 декабри	с. 2020 то 31 декабри с. 2030
	ДИРЕКТОР	 Исмоилзода М.



Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) 1138
(51) A61K 36/185; A61K36/288;
A61P 3/10

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
 ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения**
 К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

(21) 2001495

(22) 31.12.2020

(46) Бюл. 169, 2021

(71)(73) Таджикский национальный университет (TJ)

(72) Рахимова М.Х. (TJ); Мусозода С.М. (TJ);

Рахмонов А.У. (TJ); Махсудов К.С. (TJ);

Шпичак О.С. (UA); Мищенко О.Я. (UA);

Мусоев Р.С. (TJ)

(54) **Антидиабетический сбор**

(56) 1. С.В. Лемза и др. Влияние растительного средства «Глюковит» на энергетический статус// Вестник бурятского государственного университета 2014. №12, С. 12-15.

2. Ходжиматов М. Дикорастущие лекарственные растения / М. Ходжиматов // Душанбе. – 1989. – 365 с.

(57) Изобретение относится к фармации, а именно к технологии лекарственных форм антидиабетического действия и может найти применение в фармацевтической промышленности.

Задачей изобретения является повышение эффективности лечения и расширение ассортимента

на фармацевтическом рынке лекарственных средств растительного происхождения, применяемых для лечения в комплексной терапии заболевания сахарного диабета.

Поставленная задача решается путем включения в состав сбора антидиабетического траву хвоща полевого, корни цикория обыкновенного, корневища с корнями девясила высокого, листья Melissa лекарственной, корни одуванчика обыкновенного при следующем содержании компонентов, %:

Трава хвоща полевого (*Equisetum arvense L.*) - 25%

Корни цикория обыкновенного (*Cichorium intybus L.*) – 15%

Корневища с корнями девясила (*Inula helenium L.*) - 15%

Листья Melissa лекарственная (*Melissa officinalis L.*) - 25 %

Корни одуванчика обыкновенного (*Taraxacum officinale L.*) - 20%

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

Служба государственного надзора здравоохранения и
социальной защиты населения МЗ и СЗ РТ

«Согласовано»
Начальник Службы
государственного надзора
здравоохранения и социальной
защиты населения МЗ и СЗ РТ
С.Б. Бекмуродзода
20__ г.

«Утверждаю»
Начальник управления
фармации и медицинской
техники МЗ и СЗ РТ
С.Х. Абдулазизов
20__ г.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Мачмаагиёҳи зидидиабетӣ

ФС МЗ и СЗНРТ 23-00-02-22

Сбор антидиабетический

Species antidiabetic

Вводится впервые

Срок введения установлен

с 15.03.2022 г.

Срок действия

до 15.03.2025 г.

Настоящая фармакопейная статья распространяется на сбор антидиабетический, состоящий из: мелиссы лекарственной, листья – *Melissa officinalis* L., сем. яснотковых – *Lamiaceae*; хвоща полевого, травы – *Equisetum arvense* L., сем. хвощевых – *Equisetaceae*; девясила высокого корневища с корнями – *Inula helenium* L., сем. астровые – *Asteraceae*; одуванчика лекарственного, корни – *Taraxacum officinale* Wigg., сем. астровых – *Asteraceae*; цикория обыкновенного, корни – *Cichorium intybus* L., сем. Астровых – *Asteraceae*, применяемый в качестве лекарственного средства.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

Упаковка, маркировка и транспортирование. В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Хранение. В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Срок годности. 2 года.

Назначение. Сахарный диабет легкой и средней тяжести.

Председатель Фармакопейного комитета
доктор фармацевтических наук,
профессор, академик АМН МЗ и СЗ РТ



[Signature]
С. Дж. Юсуфи

Ученый секретарь
Фармакопейного комитета
кандидат биологических наук



А. Ш. Гиёсзода

Профессор кафедры фармацевтической
технологии и фармакологии ТНУ
доктор фармацевтических наук, профессор



С. М. Мусозода

Соискатель кафедры фармацевтической
технологии и фармакологии ТНУ



М. Х. Рахимова

Ассистент кафедры фармацевтической
технологии и фармакологии ТНУ



Р. С. Мусоев

Ассистент кафедры фармацевтической
технологии и фармакологии ТНУ



Р. М. Рабиев

Ассистент кафедры фармацевтической
химии и ОЭФ ТНУ



Ф. Д. Давроншозода

«Утверждаю»

Декан фармацевтического факультета
Таджикского государственного
медицинского университета



им. Абуали ибни Сино
Ё. Каландарзода

2021 г.

АКТ

внедрения в учебный процесс

1. Название предложения для внедрения. Исследование по разработке состава и технологии антидиабетического сбора.

2. Учреждение, адрес, исполнители. Таджикский национальный университет, кафедра фармацевтической технологии и фармакологии, 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17, профессор Мусозода С. М., соискатель Рахимова М. Х.

Источник информации.

- Рахимова М.Х., Мусозода С.М., Шпичак О.С. Лекарственные растения флоры Таджикистана, применяемые в терапии сахарного диабета // «Наука и инновация» - 2019 - №3. С. 76-80.
- Малый патент на изобретение № ТҶ 1138 Республика Таджикистан. «Антидиабетический сбор» / Мусозода С.М., Рахмонов А.У., Махсудов К.С., Шпичак О.С., Мищенко О. Я., Мусоев Р.С. - № 201495; заяв. 31.12.20; 22.02.21.
- Рахимова М.Х., Мусозода С.М., Шпичак О.С. Теоретическое обоснование состава и разработка технологии лекарственного сбора антидиабетического действия // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали ІV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Харків, 14-15 листопада 2019 р.) – Х. : Вид-во НФаУ, 2019.С. 229-231.

3. Внедрено: в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино при изучение раздела «Сырье содержащие полисахариды»

4. Срок внедрения: 2020 – 2021г.г.

5. Эффективность внедрения: совершенствование качества теоретических занятий за счет расширения информации касательно фармацевтических исследований по поиску и внедрению новых источников лекарственного растительного сырья и разработка лекарственных форм на их основе. Исполнения разработки показало, что эффективность внедрения соответствует критериям, приведенным в источниках информации.

Ответственный за внедрение:

Заведующего кафедрой фармакогнозии
и ОЭФ ТГМУ, к. биол. н.

Г. Раджабов

«Утверждаю»

Декан фармацевтического факультета
Таджикского государственного
медицинского университета

Им. Абуали ибни Сино

Ё. Каландарзода



2021 г.

АКТ

внедрения в учебный процесс

1. Название предложения для внедрения. Исследование по разработке состава и технологии антидиабетического сбора.

2. Утверждение, адрес, исполнители. Таджикский национальный университет, кафедра фармацевтической технологии и фармакологии, 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17, профессор Мусозода С. М., соискатель Рахимова М. Х.

Источник информации.

- Рахимова М.Х., Мусозода С.М., Шпичак О.С. Изучение фармако-технологических параметров некоторых растений флоры Таджикистана, обладающих антидиабетической активностью // «Наука и инновация» - 2019 - №3. С. 51-56.
- Малый патент на изобретение № ТЈ 1138 Республика Таджикистан. «Антидиабетический сбор» / Мусозода С.М., Рахронов А.У., Махсудов К.С., Шпичак О.С., Мищенко О. Я., Мусоев Р.С. - № 201495; заяв. 31.12.20; 22.02.21.
- Рахимова М.Х., Мусозода С.М., Шпичак О.С. Теоретическое обоснование состава и разработка технологии лекарственного сбора антидиабетического действия // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали ІV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Харків, 14-15 листопада 2019 р.) – Х. : Вид-во НФаУ, 2019.С. 229-231.

3. Внедрено: в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино при изучение раздела «Сборы лекарственных растений»

4. Срок внедрения: 2020 – 2021г.г.

5. Эффективность внедрения: совершенствование качества теоретических занятий за счет расширения информации касательно фармацевтических исследований по поиску и внедрению новых источников лекарственного растительного сырья и разработка лекарственных форм на их основе. Использование разработки показало, что эффективность внедрения соответствует критериям, приведенным в источниках информации.

Ответственный за внедрение:

Заведующего кафедрой фармацевтической
технологии ТГМУ, к. фарм. н.

Р. Сафарзода

«Утверждаю»
Директор
ООО «Тиб барои Шумо»
Буриев Х.
«» 2021г.

**АКТ
апробации лабораторного регламента**

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: начальника цеха по переработке лекарственных растений – Ходжаев Ф., главный технолог – Махмудов Б. и заведующий контрольно – аналитической лабораторией – Фатхудинов Х. составили настоящий акт о том, что лабораторный регламент на «Антидиабетический сбор», разработанный соискателем кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Таджикского национального университета Рахимовой М. Х. под руководством доктора фармацевтических наук Мусозода С. М. в промышленных условиях полностью воспроизводится и не вызывает затруднений.

Начальник цеха по переработки
лекарственных растений



Ф. Ходжаев

Главный технолог



Б. Махмудов

Заведующий контрольно – аналитической
лаборатории



Х. Фатхудинов

УКРАЇНА
місто Харків
ТОВАРИСТВО
з ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«АПІТЕК-А»
№39834691
Адреса: г. Харьков, Украина
Телефон: 0225342826/40612
МФО: 39834691
№ 02/Н від 12.04.2021г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ООО «АПІТЕК»
Гуртовский А.С.
«12» _____ 2021 г.


**АКТ
апробации лабораторного регламента**

Мы, нижеподписавшиеся – заместитель директора по научно-исследовательской работе – к. фарм. н., Кудрик Б. Т., главный технолог – к. фарм. н., Бобро С. Г., заведующий контрольно-аналитической лабораторией – д. хим. н., профессор Блажеевский Н. Е. и директор по качеству и сертификации – к. фарм. н., Скрыпник-Тихонов Р. И. составили настоящий акт о том, что лабораторный регламент на «Антидиабетический сбор», разработанный соискателем кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Таджикского национального университета Рахимовой М. Х., под руководством доктора фармацевтических наук Мусозода С. М., полностью воспроизводится в промышленных условиях и не вызывает затруднений.

Заместитель директора по НИР
к. фарм. н.



Б. Т. Кудрик

Главный технолог
к. фарм. н.



С. Г. Бобро

Заведующий контрольно-аналитической
лабораторией, д. хим. н., профессор



Н. Е. Блажеевский

Директор по качеству и сертификации
к. фарм. н.



Р. И. Скрыпник-Тихонов

ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ
И ФАРМАКОЛОГИИ



«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по науке, профессор
С. М. Сафармамалзода
« 16 » 04 2021

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство препарата

«АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЙ СБОР»

для приема внутрь по 100,0 г в пакете полиэтиленовом,
вложенном в пачку из картона

Срок действия регламента до « 16 » 04 20 16 г.

Душанбе 2021



«Утверждаю»
 проректор по научно – педагогической работе НФаУ
 д. фарм. н., профессор
 Инна Владимировна

» 09 2021 г.

**АКТ
 биологического испытания**

Исследование специфической активности антидиабетического сбора, проводилось на кафедре клинической фармакологии ИПКСФ Национального фармацевтического университета Украины, под руководством профессора Мищенко О. Я. Изучена специфическая активность антидиабетического сбора в дозе 4 мг/кг на экспериментальной модели дексаметазонового диабета у крыс. В результате проведенного исследования установлено, что антидиабетический сбор проявляет антигипергликемический эффект, снижая уровень глюкозы в крови, а также обладает способностью восстанавливать у экспериментальных животных нарушенную функцию поджелудочной железы, предупреждая развитие сахарного диабета.

Состав и технология получения антидиабетического сбора разработаны соискателем кафедры фармацевтической технологии и фармакологии ТНУ Рахимовой М. Х. под руководством доктора фармацевтических наук Мусозода С. М. и полностью описаны в работе соискателя.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что новый антидиабетический сбор проявляет антигипергликемический эффект на экспериментальной модели сахарного диабета у крыс.

Заведующая кафедрой
 клинической фармакологии ИПКСФ НФаУ,
 д. фарм. н., профессор

Oleksa О. Я. Мищенко