

Н. М. Кононенко, В. В. Чікіткіна, М. В. Сорокіна

Національний фармацевтичний університет

Вивчення антигіперглікемічних властивостей екстракту імбиру на експериментальній моделі цукрового діабету 2 типу, викликаного дексаметазоном

Актуальність. У фармакоterapiї цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому, комплекс порушень яких розвивається на тлі інсулінорезистентності, як важливе профілактичне та лікувальне доповнення застосовують лікарські рослини, що обумовлює актуальність розробки нових вітчизняних антидіабетичних фітопрепаратів.

Метою роботи було дослідження антигіперглікемічних властивостей екстракту імбиру на експериментальній моделі ЦД 2 типу, індукованого дексаметазоном.

Матеріали та методи. Цукровий діабет 2 типу відтворювали шляхом підшкірного введення щурам дексаметазону у дозі 0,125 мг/кг впродовж 13 діб. Антигіперглікемічну дію оцінювали на 14 добу за концентрацією глюкози і інсуліну у сироватці крові та за індексом інсулінорезистентності.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження показали, що екстракт імбиру у дозах 50 та 80 мг/кг чинить виражену антигіперглікемічну дію, яка реалізується згідно з отриманими результатами за рахунок його здатності покращувати чутливість периферичних тканин до дії інсуліну і таким чином зменшувати прояви інсулінорезистентності. Застосування екстракту імбиру дозою 80 мг/кг виявило найбільш виразну корекцію показників вуглеводного обміну. Вираженість антигіперглікемічної дії екстракту імбиру дозою 80 мг/кг співставна з ефектом збору «Арфазетин».

Висновки. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення екстракту імбиру дозою 80 мг/кг як перспективного протидіабетичного засобу.

Ключові слова: екстракт імбиру; цукровий діабет 2 типу; дексаметазон; глікемія; інсулінемія

N. Kononenko, V. Chikitkina, M. Sorokina

Investigation of hypoglycemic properties of ginger extract on type 2 diabetes mellitus experimental model, caused by dexamethasone

Topicality. In pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome, whose complex of disorders develops against the background of insulin resistance, medicinal plants are used as an important prophylactic and therapeutic addition, which causes the urgency of developing new domestic anti-diabetic herbal medicinal products.

Aim. To study the anti-hyperglycemic properties of the extract of ginger on the experimental model of type 2 diabetes induced by dexamethasone.

Materials and methods. Type 2 diabetes mellitus was reproduced by subcutaneous administration of dexamethasone at a dose of 0.125 mg/kg to rats for 13 days. Antihyperglycemic effect was assessed on day 14 for the concentration of glucose and insulin in the blood serum and the insulin resistance index.

Results and discussion. The results of the study showed that ginger extract in doses of 50 and 80 mg/kg had a pronounced antihyperglycemic effect, which, according to obtained results, is implemented due to its ability to improve the sensitivity of peripheral tissues to the action of insulin, and thus to reduce the manifestations of insulin resistance. The use of the extract of ginger in a dose of 80 mg/kg revealed the most pronounced correction of the parameters of carbohydrate metabolism. The severity of the anti-hyperglycemic effect of the extract of ginger at a dose of 80 mg/kg is comparable to the effect of harvesting Arfazetine.

Conclusions. The obtained results justify the expediency of further studying the extract of ginger at a dose of 80 mg/kg as a promising antidiabetic agent.

Key words: ginger extract; type 2 diabetes; dexamethasone; glycemia; insulinemia

Н. М. Кононенко, В. В. Чікіткіна, М. В. Сорокіна

Изучение антигипергликемических свойств экстракта имбиря на экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа, вызванного дексаметазоном

Актуальность. В фармакоterapiи сахарного диабета 2 типа и метаболіческого синдрома, комплекс нарушений которых развивается на фоне инсулинорезистентности, в качестве важного профилактического и лечебного дополнения применяют лекарственные растения, что обуславливает актуальность разработки новых отечественных протидіабетических фитопрепаратів.

Целью работы было исследование антигипергликемических свойств экстракта имбиря на экспериментальной модели СД 2 типа, индуцированного дексаметазоном.

Материалы и методы. Сахарный диабет 2 типа воспроизводили путем подкожного введения крысам дексаметазона в дозе 0,125 мг/кг в течение 13 суток. Антигипергликемическое действие оценивали на 14 сутки по концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови и по индексу инсулинорезистентности.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что экстракт имбиря в дозах 50 и 80 мг/кг оказывает выраженное антигипергликемическое действие, которое реализуется согласно полученным результатам за счет его способности улучшать чувствительность периферических тканей к действию инсулина и таким образом уменьшать проявления инсулинорезистентности. Применение экстракта имбиря в дозе 80 мг/кг выявило наиболее выраженную коррекцию показателей углеводного обмена. Выраженность антигипергликемического действия экстракта имбиря в дозе 80 мг/кг сопоставима с эффектом сбора «Арфазетин».

Выводы. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения экстракта имбиря в дозе 80 мг/кг в качестве перспективного противодиабетического средства.

Ключевые слова: экстракт имбиря; сахарный диабет 2 типа; дексаметазон; гликемия; инсулинемия

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) – це неінфекційне хронічне захворювання, яке є глобальною медико-соціальною проблемою людства. Незважаючи на значні досягнення у галузі діабетології, розповсюдженість ЦД продовжує катастрофічно зростати. У 2000 р. кількість хворих на ЦД у світі складала 171 млн (2,8 %), у 2013 р. – 382 млн, до 2035 р. експерти Всесвітньої Діабетичної Федерації (IDF) прогнозують збільшення кількості хворих на планеті на 55 % – до 592 млн осіб [1].

ЦД 2 типу складає понад 90 % усіх випадків діабету і характеризується інсулінорезистентністю (ІР) та хронічною гіперглікемією, які збільшують ризик серцево-судинних захворювань і, як наслідок, призводять до передчасної смерті, інвалідизації та втрати працездатності у даній категорії пацієнтів [2]. Вказані метаболічні порушення потребують ефективного комплексного лікування із застосуванням гіпоглікемічних та профілактичних засобів щодо вказаних ускладнень.

Слід зазначити, що сучасні пероральні гіпоглікемічні засоби викликають побічні реакції, а їх застосування не завжди дозволяє досягти цільових показників глікемії, що свідчить про актуальність пошуку та дослідження нових перспективних антидіабетичних засобів [3].

У цьому аспекті у фармакотерапії ЦД 2 типу та метаболічного синдрому (МС), комплекс порушень яких розвивається на тлі ІР, як важливе профілактичне та лікувальне доповнення застосовують лікарські рослини, що мають широкий спектр фармакологічної дії.

Серед лікарських рослин певний інтерес для вивчення представляє імбир аптечний – лат. *Zingiber officinale*, *Roscoe Zingiberaceae*, відомий в народній медицині своїми протизапальними, знеболювальними, протипухлинними та іншими властивостями [4]. В останні роки з'явилися дані щодо здатності імбиру нормалізувати метаболічні порушення при ЦД та МС [5, 6].

Метою даної роботи стало дослідження антигиперглікемічних властивостей екстракту імбиру, розробленого на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету, на експериментальній моделі ЦД 2 типу, індукованого дексаметазоном.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на 40 білих нелінійних щурах самицях 18-місячного віку масою 280-300 г, які утримувались у стандартних умовах виварію Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Всі маніпуляції з тваринами проведені з дотриманням правил «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.).

ЦД 2 типу відтворювали шляхом підшкірного введення синтетичного глюкокортикоїду дексаметазону (Дексаметазон-KRKA, виробництва KRKA Словенія) у дозі 0,125 мг/кг впродовж 13 діб [7].

Раніше нами було проведено визначення найбільш ефективної дози екстракту імбиру на щурах з нормоглікемічним станом за допомогою навантажувальних тестів, яке дозволило виявити майже однакову гіпоглікемічну активність досліджуваного екстракту у дозах 30, 50, та 80 мг/кг та послугувало обґрунтуванням вивчення екстракту імбиру в даному експерименті саме в цих дозах.

Щури були розподілені на такі експериментальні групи: 1 група – тварини інтактного контролю (ІК); 2 група – тварини контрольної патології (КП), яким впродовж 13 діб вводили підшкірно дексаметазон дозою 0,125 мг/кг; 3-5 групи – тварини, яким на тлі дексаметазону впродовж 13 діб вводили внутрішньошлунково водний розчин екстракту імбиру у дозах 30, 50 та 80 мг/кг; 6 групи – тварини, яким на тлі дексаметазону впродовж 13 діб вводили внутрішньошлунково препарат порівняння: відвар антидіабетичного збору «Арфазетин» (виробництва ПрАТ «Ліктрави», Україна) дозою 16 мл/кг.

Вибір препарату порівняння обумовлений тим, що збір «Арфазетин» – це єдиний рослинний лікарський засіб, який має доведену гіпоглікемічну активність і зареєстрований та дозволений до застосування в Україні як препарат для комплексної терапії ЦД 2 типу.

Стан глюкозного гомеостазу тварин на фоні модельної патології оцінювали за рівнем базальної глікемії та базальної інсулінемії [7].

Концентрацію глюкози у сироватці крові визначали натще з використанням глюкозооксидазного методу за допомогою глюкометра «One touch ultra easy» (виробництва LifeScan, Johnson&Johnson, США).

Концентрацію інсуліну у сироватці крові визначали натще імуноферментним методом з використанням стандартного набору реактивів «DRG» (виробництва Німеччини).

Показник інсулінорезистентності (індекс HOMA-IR) розраховували виходячи з показників глюкози та інсуліну в крові тварин натще з використанням алгоритму HOMA [8].

Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням пакетів Excel та Statistica 6,0 for Windows. Для визначення вірогідних відмінностей між дослідними групами застосовували критерій Ньюмена-Кейлса і тест Манна-Уїтні. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що високі дози глюкокортикоїдів можуть призводити до порушення секреторної функції β -клітин та розвитку інсулінорезистентності.

У нашому дослідженні відтворений ЦД 2 типу характеризувався вираженою гіперглікемією (достовірне зростання рівня глюкози у 2,13 рази порівняно з ІК) та гіперінсулінемією (достовірне збільшення рівня інсуліну в 1,68 рази порівняно з ІК) на 14 добу (таблиця).

З метою підтвердження порушень вуглеводного обміну на тлі модельної патології нами було розраховано індекс ІР, який достовірно зростав у 2,04 рази порівняно з ІК, що свідчило про формування у тварин ІР – ключової патогенетичної ланки ЦД 2 типу (таблиця).

Під впливом екстракту імбиру дозою 30 мг/кг показники вуглеводного обміну практично не відрізнялись від значень КП, що дозволило зробити висновок про неефективність досліджуваного засобу у цій дозі.

Введення екстракту імбиру у дозах 50 та 80 мг/кг піддослідним тваринам впродовж двох тижнів супроводжувалось достовірним зниженням усіх досліджуваних показників. Зокрема, рівень глюкози під впливом екстракту імбиру дозою 50 мг/кг зменшувався

на 26,7 % відносно тварин групи КП (таблиця), при збільшенні дози досліджуваного екстракту до 80 мг/кг антигіперглікемічний ефект був більш вираженим і складав 33,2 % (таблиця).

Екстракт імбиру у дозах 50 мг/кг та 80 мг/кг гальмував зростання гіперінсулінемії, характерної для даної патології, що підтверджувалось достовірним зниженням базальної інсулінемії на 27,2 % та на 32,2 % відповідно порівняно зі значеннями групи КП (таблиця).

Достовірне зниження індексу HOMA-IR на 34,98 та 40,5 % у групах тварин, які отримували екстракт імбиру у дозах 50 та 80 мг/кг відповідно, свідчило про підвищення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну (таблиця).

Біохімічні механізми корегуючого впливу екстракту імбиру щодо порушень вуглеводного обміну не з'ясовані, проте в дослідженнях *in vitro* встановлено стимулювання екстрактом імбиру та його основним компонентом гінгеролом процесу поглинання глюкози клітинами скелетних м'язів та адипоцитами [9].

Крім того, існують дані щодо протективного впливу екстракту імбиру на β -клітини підшлункової залози на моделі арсен-індукованого ЦД 2 типу у щурів, що супроводжувалось нормалізацією сироваткового рівня інсуліну. Механізм реалізації цього впливу пов'язують із модулюючим впливом екстракту імбиру на 5-HT₃ серотонінові рецептори. Так, у дослідженнях *in vitro* було виявлено, що основні компоненти імбиру гінгерол та шогаол здатні активувати зазначений тип рецепторів та модулювати вивільнення інсуліну. Проте вказані механізми потребують більш детального дослідження [10, 11].

За антигіперглікемічною дією екстракт імбиру у дозі 80 мг/кг дещо поступався препарату порівняння збору «Арфазетин», який зменшував рівень глюкози у сироватці крові щурів на 44,5 % порівняно з КП, хоча за здатністю покращувати чутливість периферичних тканин до дії інсуліну та зменшувати рівень ІР екстракт імбиру та «Арфазетин» не відрізнялися.

Таблиця

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ, ВИКЛИКАНОГО ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

Групи тварин	Показники		
	базальна глікемія, ммоль/л	базальна інсулінемія, пмоль/л	HOMA-IR
Інтактний контроль	6,56 ± 0,310	95,52 ± 2,77	1,89
Контрольна патологія	14,03 ± 0,491*	161,03 ± 2,45*	3,86*
Екстракт імбиру, 30 мг/кг	13,63 ± 0,479*	149,13 ± 3,67*	3,52*
Екстракт імбиру, 50 мг/кг	9,99 ± 0,345**/**	117,27 ± 2,34**/**	2,51**
Екстракт імбиру, 80 мг/кг	9,10 ± 0,348**/**	109,22 ± 2,04**/**	2,30**
Збір «Арфазетин», 60 мл/кг	7,80 ± 0,211**/**	104,67 ± 1,77**	2,14**

Примітки: * – відмінності статистично значущі щодо значень групи ІК ($p \leq 0,05$); ** – відмінності статистично значущі щодо значень групи КП ($p \leq 0,05$); *** – відмінності статистично значущі щодо значень групи екстракт імбиру, 80 мг/кг ($p \leq 0,05$).

Механізми реалізації терапевтичної ефективності збору «Арфазетин» досить широко висвітлені у науковій літературі. Слід зазначити, що антигіперглікемічна дія препарату порівняння, очевидно, є результатом комплексного синергічного впливу складових компонентів збору «Арфазетин», які володіють гіпоглікемічними та антиоксидантними властивостями.

Отже, аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок про те, що на моделі дексаметазонового діабету 2 типу досліджуваний однокомпонентний екстракт імбиру поліпшує чутливість периферичних тканин до дії інсуліну та у дозі 80 мг/кг виявляє антигіперглікемічну дію, вираженість якої співставна з ефектом відомого полікомпонентного антидіабетичного рослинного збору «Арфазетин».

ВИСНОВКИ

На моделі ЦД 2 типу, викликаного дексаметазоном, встановлено, що екстракт імбиру у дозах 50 та 80 мг/кг чинить виражену антигіперглікемічну дію, яка реалізується згідно з отриманими результатами за рахунок його здатності покращувати чутливість периферичних тканин до дії інсуліну і таким чином зменшувати прояви ІР. Застосування екстракту імбиру дозою 80 мг/кг виявило найбільш виразну корекцію показників вуглеводного обміну. Вираженість антигіперглікемічної дії екстракту імбиру дозою 80 мг/кг співставна з ефектом збору «Арфазетин». Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення екстракту імбиру дозою 80 мг/кг як перспективного протидіабетичного засобу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Kozak, B. M. International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 5th edition of the Diabetes Atlas / B. M. Kozak, M. Y. Tjota, K. L. Close // *J. of Diabetes*. – 2012. – Vol. 4. – 137 p.
2. Kanat, M. Treatment of prediabetes / M. Kanat, R. A. DeFronzo, M. A. Abdul-Ghani // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 6, Issue 12. – P. 1207–1222.
3. McCreight, L. J. Metformin and the gastrointestinal tract / L. J. McCreight, C. J. Bailey, E. R. Pearson // *Diabetol.* – 2016. – Vol. 59, Issue 3. – P. 426–435. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9
4. Імбир : джерело рослинних ліків багатосторонньої та поліорганної дії / О. І. Волошин, Н. В. Бачук-Понич, Л. О. Волошина, В. Л. Васюк. – Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 2. – С. 19–22.
5. Protective Effects of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract against Diabetes-Induced Heart Abnormality in Rats / B. Ilkhanizadeh, A. Shirpoor, M. H. Khadem Ansari et al. // *Diabetes Metab. J.* – 2016. – Vol. 40, Issue 1. – 46 p. doi: 10.4093/dmj.2016.40.1.46
6. Madkor, H. R. Modulatory effects of garlic, ginger, turmeric and their mixture on hyperglycaemia, dyslipidaemia and oxidative stress in streptozotocin-nicotinamide diabetic rats / H. R. Madkor, S. W. Mansour, G. Ramadan // *Br. J. Nutr.* – 2011. – Vol. 105, Issue 08. – P. 1210–1207. doi: 10.1017/s0007114510004927
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. член-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
8. Homeostasis model assessment : insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski et al. // *Diabetol.* – 1985. – Vol. 28, Issue 7. – P. 412–419. doi: 10.1007/bf00280883
9. Zingiber officinale extract exhibits antidiabetic potential via modulating glucose uptake, protein glycation and inhibiting adipocyte differentiation : an in vitro study / M. P. Rani, M. S. Krishna, K. P. Padmakumari et al. // *J. Sci. Food. Agric.* – 2012. – Vol. 92, Issue 9. – P. 1948–1955. doi: 10.1002/jsfa.5567
10. [6]-Gingerol isolated from ginger attenuates sodium arsenite induced oxidative stress and plays a corrective role in improving insulin signaling in mice / D. Chakraborty, A. Mukherjee, S. Sikdar et al. // *Toxicol. Lett.* – 2012. – Vol. 210, Issue 1. – P. 34–43. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.01.002
11. Heimes, K. Impact of the 5-HT3 receptor channel system for insulin secretion and interaction of ginger extracts / K. Heimes, B. Feistel, E. J. Verspohl // *Eur. J. of Pharmacol.* – 2009. – Vol. 624, Issue 1–3. – P. 58–65. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.09.049

REFERENCES

1. Kozak, B. M., Tjota, M. Y., Close, K. L. (2012). International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 5th edition of the Diabetes Atlas. *Journal of Diabetes*, 4, 137.
2. Kanat, M., DeFronzo, R. A., Abdul-Ghani, M. A. (2015). Treatment of prediabetes. *Diabetes*, 6 (12), 1207–1222.
3. McCreight, L. J., Bailey, C. J., Pearson, E. R. (2016). Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*, 59 (3), 426–435. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9
4. Voloshyn, O. I., Bachuk-Ponich, N. V., Voloshyna, L. O., Vasiuk, V. L. (2012). *Fitoterapiia. Chasopys*, 2, 19–22.
5. Ilkhanizadeh, B., Shirpoor, A., Khadem Ansari, M. hasan, Nemati, S., Rasmi, Y. (2016). Protective Effects of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract against Diabetes-Induced Heart Abnormality in Rats. *Diabetes & Metabolism Journal*, 40 (1), 46. doi: 10.4093/dmj.2016.40.1.46
6. Madkor, H. R., Mansour, S. W., Ramadan, G. (2010). Modulatory effects of garlic, ginger, turmeric and their mixture on hyperglycaemia, dyslipidaemia and oxidative stress in streptozotocin-nicotinamide diabetic rats. *British Journal of Nutrition*, 105 (08), 1210–1217. doi: 10.1017/s0007114510004927
7. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv, Avitsena, 528.
8. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28 (7), 412–419. doi: 10.1007/bf00280883
9. Rani, M. P., Krishna, M. S., Padmakumari, K. P., Raghu, K. G., Sundaresan, A. (2012). Zingiber officinale extract exhibits antidiabetic potential via modulating glucose uptake, protein glycation and inhibiting adipocyte differentiation: an in vitro study. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92 (9), 1948–1955. doi: 10.1002/jsfa.5567
10. Chakraborty, D., Mukherjee, A., Sikdar, S., Paul, A., Ghosh, S., Khuda-Bukhsh, A. R. (2012). [6]-Gingerol isolated from ginger attenuates sodium arsenite induced oxidative stress and plays a corrective role in improving insulin signaling in mice. *Toxicology Letters*, 210 (1), 34–43. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.01.002
11. Heimes, K., Feistel, B., Verspohl, E. J. (2009). Impact of the 5-HT3 receptor channel system for insulin secretion and interaction of ginger extracts. *European Journal of Pharmacology*, 624 (1–3), 58–65. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.09.049

Відомості про авторів:

Кононенко Н. М., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: kononenkonn76@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

Чикіткіна В. В., канд. біол. наук, доцент кафедри патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: valentina.chikitkina@gmail.com

Сорокіна М. В., аспірант кафедри патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет

Information about authors:

Kononenko N., Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Department of pathological physiology, National University of Pharmacy.

E-mail: kononenkonn76@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

Chikitkina V., PhD of Biology, associate professor of pathological physiology, National University of Pharmacy. E-mail: valentina.chikitkina@gmail.com

Sorokina M., graduate student of the department of pathological physiology, National University of Pharmacy

Сведения об авторах:

Кононенко Н. Н., д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии, Национальный фармацевтический

университет. E-mail: kononenkonn76@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

Чикиткина В. В., канд. биол. наук, доцент кафедры патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: valentina.chikitkina@gmail.com

Сорокина М. В., аспирант кафедры патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет

Рекомендована д. біол. н., професором А. Л. Загайком

Надійшла до редакції 19.09.2017 р.