

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет

ТАТІС АНАСТАСІЯ

УДК: [615.272.4:615.244:615.322]:57.084.1

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ  
ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «АЛЬЦИНАРА»

14.03.05 – фармакологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор,  
Заслужений діяч науки і техніки України  
**ЗУПАНЕЦЬ Ігор Альбертович,**  
Національний фармацевтичний університет  
МОЗ України (м. Харків),  
завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**ПОДПЛЕТНЯ Олена Анатоліївна,**  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
завідувач кафедри загальної та клінічної фармації

доктор фармацевтичних наук, старший науковий співробітник  
**ГОРДІЄНКО Анатолій Дмитрович,**  
Харківська державна зооветеринарна академія МОН України,  
професор кафедри фармакології і токсикології

Захист відбудеться «26» жовтня 2017 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «22» вересня 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
д. фарм. наук, професор

Т. С. Сахарова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** За даними ВООЗ, на сьогоднішній день у світі майже 75 % пацієнтів застосовують препарати рослинного походження, причому дана закономірність має тенденцію до подальшого зростання. Тому, актуальним завданням наукової й практичної медичної спільноти сьогодні залишається забезпечення адаптації та інтеграції сучасної фітотерапії до потреб практичної медицини (Т. П. Гарник, В. А. Туманов, В. В. Поканевич та співав., 2012; О. М. Сергиенко, А. К. Жигунова, 2013).

Зважаючи на світову тенденцію популяризації фітотерапії та для насичення вітчизняного фармацевтичного ринку інноваційними, стандартизованими, ефективними та безпечними фітопрепаратами науковцями ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ» (Україна) розроблено новий оригінальний лікарський фітозасіб «Альцинара» зі вмістом екстракту артишоку (ЕА) та порошку часнику (таблетки, вкриті оболонкою для перорального застосування). Обидва активні компоненти даного фітопрепарату є добре вивченими та протягом тривалого часу використовуються в офіційній та народній медицині.

Фармакологічні властивості ЕА обумовлені дією комплексу біологічно активних речовин, основним з яких є фенологлікозид цинарін, в сполученні з фенокислотами, біофлавоноїдами й іншими біологічно активними речовинами (БАР), які чинять гепатопротекторну, жовчогінну, діуретичну дію, гіпоуремічну, метаболітотропну дію (Е. Н. Широкова, В. С. Ешану, В. Т. Івашкин, 2004; И. Д. Лоранская, Л. Г. Ракитская, Л. Д. Мамедова, 2005; О. А. Громова, И. Ю. Торшин, 2009). Порошок часнику, основним активним компонентом якого є аліцин, чинить значну антимікробну, гіполіпідемічну, фібринолітичну та антиагрегантну дію (Е. Tattelman, 2005).

Подібний склад дозволяє припускати наявність у даного комбінованого фітозасобу феномену фармакодинамічного синергізму, а саме, посилення гіполіпідемічної, гепатопротекторної, жовчогінної, нефропротекторної, діуретичної та інших видів дії при високому рівні безпеки, обумовлених його природним походженням. Застосування лікарського фітозасобу з подібним комплексом фармакологічних властивостей обумовлює перспективність його застосування у профілактиці та терапії цілої низки захворювань серцево-судинної, гепато-біліарної та сечовидільної систем.

У зв'язку з вищевикладеним, доцільним представляється розширення уявлень щодо фармакодинамічного потенціалу нового комбінованого препарату рослинного походження «Альцинара» та окреслення перспективних напрямків його застосування в клінічній практиці.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертація виконана за планами науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету, затвердженими МОЗ України «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (№ держреєстрації 0103U000478), «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956), в яких автор є співвиконавцем.

**Мета і завдання дослідження.** *Мета роботи:* експериментальне обґрунтування доцільності застосування нового комбінованого рослинного препарату «Альцинара» в медичній практиці.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Дослідити токсикологічні властивості фітопрепарату «Альцинара» за умов одноразового та повторного застосування.
2. Визначити умовно-ефективну дозу фітопрепарату «Альцинара» за гіполіпідемічною дією у щурів з гострою гіперліпідемією.
3. Провести поглиблене порівняльне дослідження лікувальної ефективності фітопрепарату «Альцинара» за умов субхронічної гіперліпідемії у щурів.
4. Визначити  $ED_{50}$  фітопрепарату «Альцинара» за гепатопротекторною та жовчогінною дією у дослідах на щурах.
5. Дослідити вплив фітопрепарату «Альцинара» на перебіг хронічного тетрахлорметан-етанолового гепатиту у щурів за результатами біохімічних досліджень.
6. Дослідити вплив фітопрепарату «Альцинара» на перебіг хронічного тетрахлорметан-етанолового гепатиту у щурів за результатами гістологічних досліджень.

*Об'єкт дослідження:* фармакокорекція патологічних станів, що супроводжуються дисліпідемією.

*Предмет дослідження:* гіполіпідемічна, гепатопротекторна та жовчогінна активність нового комбінованого рослинного препарату «Альцинара».

**Методи дослідження.** При виконанні дисертаційної роботи використовували комплексний підхід із залученням фармакологічних, біохімічних, імуноферментних, гематологічних, гістологічних і статистичних методів дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та доцільність впровадження у клінічну практику нового вітчизняного фітопрепарату «Альцинара» на основі комбінації екстракту артишоку та порошку часнику.

Розширено уявлення про токсикологічні властивості нового композиційного фітопрепарату „Альцинара”: встановлено, що він є практично безпечним, який не чинить токсичного впливу на організм не тільки при одноразовому, але й при тривалому застосуванні у надвисоких дозах.

Отримано нові дані щодо наявності гіполіпідемічного, гепатопротекторного та жовчогінного ефектів нового комбінованого рослинного препарату, у реалізації яких провідна роль належить феномену фармакодинамічного синергізму його монокомпонентів. За умов гострої «твінової» гіперліпідемії встановлена умовно-ефективна доза «Альцинари» за гіполіпідемічною дією, що склала 100 мг/кг. Доведено позитивний вплив фітопрепарату «Альцинара» в дозі 100 мг/кг на перебіг субхронічної «вітамінної» гіперліпідемії у щурів, що характеризується сукупністю не тільки гіполіпідемічної і антиатерогенної дії (вміст холестерину ЛПНЩ у крові вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижувався на 35,0 %, загального холестерину – на 15,0 %, холестерину у стінці аорти – на 11,0 %, індекс атерогенності – у 1,6 разу), але й антиоксидантними, ендотеліопротекторними та антиагрегантними властивостями. При гострому тетрахлорметановому ураженні печінки у щурів встановлена  $ED_{50}$  препарату «Альцинара» за гепатопротекторною активністю, яка складає  $59,6 \pm 8,3$  мг/кг за сумою діючих речовин, що підтверджено вірогідним зниженням інтенсивності цитолітичних, віль-

норадикальних та запально-деструктивних процесів у тканині печінки. Показник  $ED_{50}$  «Альцинари» за жовчогінною дією склав  $72,4 \pm 11,0$  мг/кг, при цьому дослідний препарат проявив себе як істинний холеретик, сприяючи виведенню надлишку холестерину у вигляді жовчних кислот та підтриманню холестеринового гомеостазу.

Поглиблено дані про лікувальне застосування у дозі  $59,6 \pm 8,3$  мг/кг фітопрепарату «Альцинара», який чинив комплексний позитивний вплив на перебіг хронічного тетра-хлорметан-етанолового гепатиту у щурів, вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижуючи інтенсивність цитолітичних та холестатичних процесів (активність у крові АЛАТ зменшувалася у 1,7 разу, ГГТП та ЛФ – у 1,6 разу), нормалізації процесів ПОЛ та стану антиоксидантної системи (вміст ТБК-реактивних у тканині печінки знижувався на 29,0 %, ВГ – підвищувався у 2,0 рази, активність каталази – у 1,5 рази, СОД – у 1,2 разу), відновленні жовчотворюючої (швидкість секреції жовчі підвищувалась у 1,7 разу, вміст жовчних кислот – у 1,4 разу), поглинально-видільної (коефіцієнт ретенції бромсульфалеїну знижувався у 2,0 рази) та біотрансформаційно-детоксикаційної (тривалість «тіопенталового сну» знижувалась у 1,7 разу) функцій печінки. За впливом на більшість показників «Альцинара» вірогідно перевершила активність референтного препарату «Хофітол», що підтверджено даними біохімічного та гістологічного дослідження.

Наявність вираженої гіполіпідемічної, антиатерогенної, гепатопротекторної, антиоксидантної, жовчогінної дії та позитивний вплив на тромбоцитарно-судинний гемостаз обумовлюють перспективність застосування фітопрепарату «Альцинара» для лікування та профілактики порушень ліпідного обміну та уражень печінки різного генезу, а також комбінованих патологічних станів на їх основі.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дисертаційної роботи експериментально обґрунтовують доцільність розробки лікарського засобу на основі комбінації екстракту артишоку та порошку часнику. На сьогодні досліджувана фітокомбінація зареєстрована в Україні як дієтична добавка під назвою «Альцинара» (висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи ДСЕС України № 05.03.02-06/62248 від 12.07. 2013 р.) та впроваджена у виробництво на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Отримані дані є фрагментом доклінічного вивчення препарату «Альцинара» (звіти про науково-дослідну роботу «Доклінічне дослідження токсикологічних властивостей дієтичної добавки «Альцинара» та «Доклінічне дослідження фармакологічних властивостей дієтичної добавки «Альцинара»»), у яких автор є співвиконавцем.

За результатами проведених експериментальних досліджень запропоновані способи розробки ефективних засобів гіполіпідемічної дії на основі екстракту артишоку та порошку часнику (інформаційний лист МОЗ України з проблеми «Клінічна фармакологія та клінічна фармація» № 194-2016, 2016 р.).

Результати роботи впроваджені у науково-педагогічний процес на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 08 від 24.01. 2017 р.), медичної біології, фармакогнозії та ботаніки ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 05 від 25.01. 2017 р.), фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету (протокол № 11 від 13.02. 2017 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Робота виконана на кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації і ЦНДЛ НФаУ. Разом з науковим керівником визначені мета і завдання дослідження, обрані методичні підходи, згідно з якими відібрані моделі та методи для виконання експериментальної частини дисертації. Особисто проведені: патентно-інформаційний пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз та систематизація отриманих результатів, сформульовані висновки дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом наведені результати власних експериментальних досліджень, прийнята участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, у написанні статей.

Гістоморфологічні дослідження проведені на базі лабораторії лікарської та промислової токсикології ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» МОЗ України. Дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015); 63-ій річній науково-практичній конференції ТДМУ ім. Абуалі ібні Сіно з міжнародною участю «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи» (Душанбе, 2015); підсумковій LIX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016); V науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць: 8 статей (з них 1 стаття – у зарубіжному виданні та 5 статей у виданнях, рекомендованих МОН України), 1 інформаційний лист та 5 тез доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 210 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел літератури. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 36 таблицями, 45 рисунками. Список використаних джерел містить 160 найменувань, з них, 99 – кирилицею та 61 – латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження проведені на 326 білих безпородних щурах обох статей, вирощених у віварії ЦНДЛ НФаУ, яка атестована МОЗ України (посвідчення № 058/15 від 08.12. 2015 р.; чинне до 07.12. 2019 р.).

Всі експериментальні дослідження були проведені у відповідності до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 зі змінами, 1998 р.) та Законом України № 3447-IV від 21.02. 2006 р. зі змінами «Про захист тварин від

жорстокого поводження». Комісією з питань біоетики НФаУ порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 01 від 18.01. 2017 р.).

Об'єктами дослідження було обрано оригінальний комбінований препарат рослинного походження «Альцинара» – таблетки для перорального застосування вкриті оболонкою виробництва ПАТ НВЦ „Борщагівський ХФЗ” (Україна). Даний препарат представляє собою комбінацію сухого екстракту артишоку та порошку часнику у співвідношенні 1 : 1,28. Склад (на 1 таблетку): екстракт артишоку сухий 100,0 мг; порошок часнику із вмістом аліцину 0,45% – 127,8 мг (в перерахунку на аліцин 0,575 мг). Препаратами порівняння були обрані капсули м'які «Гербіон® Алліум», «KRKA» (Словенія) що містить по 270 мг олійного екстракту часнику (1:1); таблетки, вкриті оболонкою «Хофітол», «Laboratoires Rosa-Phytopharma» (Франція) по 200 мг сухого водного екстракту із соку свіжого листа артишоку польового; «Алохол», ПАТ НВЦ «БХФЗ» у таблетках, вкритих плівковою оболонкою, що мають склад: жовчі сухої – 80 мг, порошку часнику сушеного – 40 мг, листя кропиви подрібненого – 5 мг, вугілля активованого – 25 мг; «Ліпримар®», «Pfizer Inc.» (Німеччина) у таблетках, вкритих оболонкою, що містять аторвастатину 10 мг.

Дизайн дослідження наведено на рис. 1.

Дослідження гострої токсичності (I етап) «Альцинари» проводили на 36 білих нелінійних щурах обох статей масою 150-180 г за методом В. Б. Прозоровського (1992) при внутрішньо шлунковому (в/ш) введенні в діапазоні доз 500-5000 мг/кг за сумою діючих речовин, що відповідає рекомендованому інтервалу доз з урахуванням загальноприйнятих класів токсичності лікарських засобів. Клас токсичності визначали згідно загальноприйнятої класифікації К. К. Сидорова (1973). Вивчення субхронічної токсичності «Альцинари» проводили на 50 щурах масою 150-180 г при щоденному в/ш введенні протягом 4 тижнів (А. В. Стефанов, 2002).

Дослідження гіполіпідемічної активності (II етап) «Альцинари» проводили на 50 білих безпородних щурах обох статей масою 250-280 г у дозах 50, 100 та 500 мг/кг (за сумою діючих речовин) при щоденному в/ш введенні протягом 10 діб. Дослідження проводили на моделі «твінової» гіперліпідемії (И. В. Духанина, 2006; К. А. Айрапетова, Е. О. Сергеева, Е. В. Компанцева и соавт., 2011). У ході експерименту станом на 10-у добу дослідження у сироватці крові тварин визначали: вміст загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ),  $\beta$ -ліпопротеїнів (за допомогою біохімічних наборів серії „Біо-ЛА-Тест” виробництва «PLIVA-Lachema Diagnostika» (Чехія)) та розраховували індекс атерогенності (ІА) (В. С. Камышников, 2011).

Вивчення впливу «Альцинари» на перебіг субхронічної гіперліпідемії (III етап) проводили на 50 білих нелінійних щурах масою 220-250 г обох статей. Досліджуваний засіб застосовували у дозі 100 мг/кг, яка є умовно-ефективною за гіполіпідемічною дією, що було визначено в ході попередніх досліджень. У якості препаратів порівняння використовували «Гербіон® Алліум» та «Ліпримар®». З метою відтворення хронічної гіперліпідемії застосовували «вітамінну» модель згідно методу S.Y.K. Jowsufsaї та M. Skiddigi (1976).

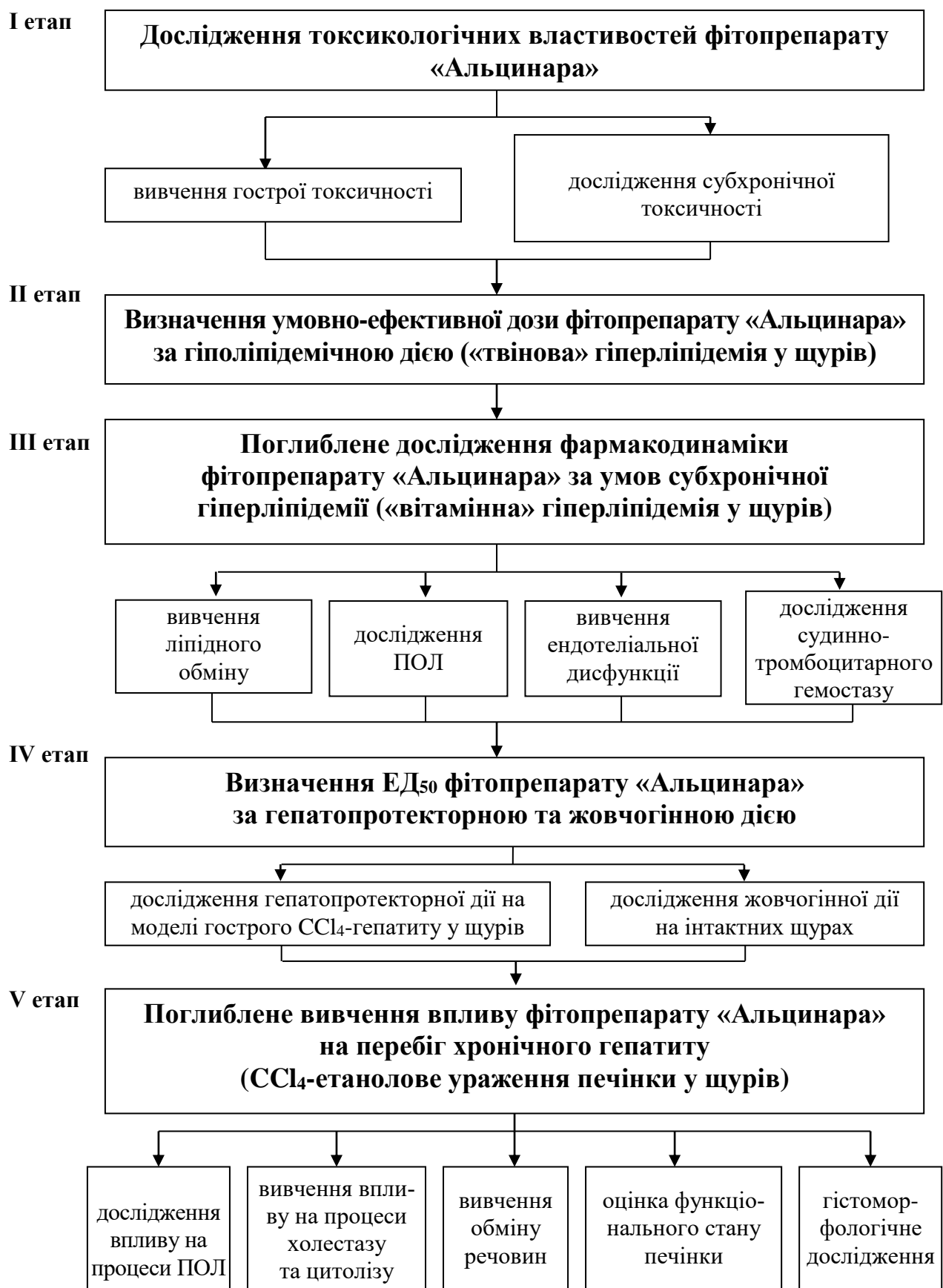


Рис. 1 Етапи фармакологічних досліджень фітопрепарату «Альцинара»



У крові тварин визначали вміст загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПВЩ та розраховували ІА (за вищезазначеними методами). Також у крові визначали параметри ПОЛ/АОС: вміст дієнових кон'югатів (ДК) (И. Д. Стальная и соавт., 1977), ТБК-реактивів (И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили, 1977), активність відновленого глутатіону (ВГ), супероксиддисмутази (СОД) (А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина, 2000) та активність каталази (І. М. Доліба, Р. А. Волков, І. І. Панчук, 2010). Для оцінки інтенсивності міолізу у крові щурів визначали активність креатинфосфокінази (КФК) (за допомогою біохімічних наборів серії „Біо-ЛА-Тест” виробництва «PLIVA-Lachema Diagnostika» (Чехія)). Проводили визначення наступних маркерів ендотельної дисфункції (ЕД): метаболіти оксиду азоту (NOx) (В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова, 2005; М. В. Мажитова, 2011), ET-1 (Rat Endothelin 1 (EDN1) Elisa kit, 2012) та васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) (Rat Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Elisa kit) у сироватці крові, а також ендотеліальної NO-синтази в тканині аорти (Y. Birnbaum, Y. Lin, Y. Ye et al., 2008). Додатково визначали показники індукованої агрегації тромбоцитів: ступінь агрегації (СА), час агрегації (ЧА) та швидкість агрегації (ША) (Н. С. Иванова, 1995; В. И. Козловский, О. М. Ковтун, О. П. Сероухова и соавт., 2013).

Дослідження гепатопротекторних властивостей (IV етап) «Альцинари» проводили на 50 білих нелінійних інтактних щурах масою 170-190 г обох статей на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту (А. В. Стефанов, 2002). Для вивчення дозозалежності гепатопротекторного впливу досліджуваний фітопрепарат застосовували у діапазоні доз: 25, 50 та 100 мг/кг, які вводили в/ш. У ході експерименту на 6-й день у щурів оцінювали показник активності АлАТ (В. С. Камышников, 2011; В. В. Долгов, В. В. Меньшиков, 2012), а також вміст у гомогенаті печінки ТБК-реактивів (И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили, 1977). По завершенню експерименту також визначали масовий коефіцієнт печінки (МКП) (Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева, 2010). Значення ED<sub>50</sub> розраховували методом пробіт-аналізу (В. Б. Прозоровский, 2007).

Дослідження жовчогінної дії (IV етап) «Альцинари» проводили на 50 білих нелінійних інтактних щурах масою 250-280 г обох статей. Для вивчення дозозалежності жовчогінного ефекту дослідний препарат застосовували у діапазоні доз: 25, 50 та 100 мг/кг. У якості препарату порівняння використовували «Алохол». У ході експерименту за методикою Н. П. Скакуна та А. М. Олейник (1967) проводили погодинний забір жовчі протягом 4 годин після введення дослідних засобів (С. Ц. Аюшиева, Л. П. Ковалева, К. С. Лоншакова, 2009) та визначали значення швидкості секреції жовчі (ШСЖ) за 4 години спостереження. У жовчі визначали концентрацію і загальну кількість білірубіну (Н. П. Скакун, 1960; В. Г. Банзаракшеев, 2014), жовчних кислот і холестерину (В. П. Мирошниченко, Л. Л. Громашевская, М. Г. Касаткина и соавт. 1978), а також розраховували холато-холестеринний коефіцієнт (ХХК) (В. С. Камышников, 2011).

Вивчення впливу «Альцинари» на перебіг хронічного експериментального гепатиту (V етап) проводили на 40 білих нелінійних щурах масою 220-250 г обох статей у дозі 60 мг/кг, що відповідає показнику ED<sub>50</sub> за гепатопротекторною активністю (А. В. Стефанов, 2002). У якості препарату порівняння використовували «Хофітол». На 20-у добу дослідження у всіх тварин проводили бромсульфалеїнову пробу (БСФ-пробу) (В. А. Грищенко, В. А. Томчук, 2016), тест «тіопенталовий сон» (І. Я. Ко-

цюмбас, 2006; Д. О. Мельничук, В. А. Томчук, П. І. Янчук та співавт., 2015), визначали показники зовнішньосекреторної функції за вищезазначеними методами. У крові тварин визначали активність АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЛФ, білірубину, загального білку, загального холестерину, сечовини, глюкози (В. С. Камышников, 2011; В. В. Долгов, В. В. Меньшиков, 2012), проводили тимолову пробу (В. А. Грищенко, В. А. Томчук, О. М. Литвиненко та співавт., 2011; Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук та співавт., 2014). У гомогенаті печінки визначали вміст ДК, ТБК-реактивів, ВГ, СОД, каталази за вищезазначеними методиками, та глікогену (М. И. Прохорова, З. Н. Тушикова, 1965). У жовчі щурів визначали вміст холестерину, жовчних кислот та розраховували ХХК за вищезазначеними методиками.

Дослідження морфологічної структури печінки щурів проводили за допомогою стандартних методів світлової мікроскопії (Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Челышев, 2002; Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, 2002).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента й непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 (С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич, 2000; О. Ю. Реброва, 2006; В. И. Сергиенко, 2006; Н. В. Трухачева, 2012) і представляли у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп. Для оцінки вірогідності отриманих результатів приймали рівень значимості  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** *Дослідження токсикологічних властивостей фітопрепарату «Альцинара» (І етап).* За умов одноразового в/ш застосування у щурів «Альцинара» у інтервалі доз 500-5000 мг/кг не чинить токсичного впливу на загальний стан та поведінку тварин, а також не викликає їх загибелі. Це дозволяє віднести препарат за загальноприйнятою класифікацією К. К. Сидорова (1973) до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

За умов тривалого застосування «Альцинара» у дозах 50, 100 та 500 мг/кг не викликає загибелі тварин, не чинить токсичного впливу на загальний стан, поведінку та динаміку маси тіла, не викликає достовірних відмінностей у показниках лабораторних аналізів сечі та крові, практично не впливає на функціональний стан сечовидільної та гепато-біліарної систем тварин. Під впливом «Альцинари» при повторному введенні у всіх досліджуваних дозах не відбувається будь-яких значимих змін у морфо-функціональному стані внутрішніх органів щурів за даними гістологічних досліджень.

*Дослідження гіполідемічних властивостей фітопрепарату «Альцинара».* На моделі «твінової» гіперліпідемії у щурів (II етап) (табл. 1) встановлено, що «Альцинара» у вивчених дозах чинить позитивний вплив на загальний стан та поведінку тварин. При цьому досліджуваний препарат проявив статистично значиму ( $p < 0,05$ ) гіполідемічну активність (табл. 2), знижуючи всі досліджені фракції ліпідів, особливо рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів та  $\beta$ -ліпопротеїнів у крові щурів. Слід зазначити, що гіполідемічні властивості «Альцинари» мають певний вибіркового характер і стосуються переважно атерогенних фракцій ліпідів, а саме, ЛПНЩ, тригліцериди та  $\beta$ -ліпопротеїни, підвищення вмісту яких і асоціюється із розвитком атеросклерозу (Коваленко В.М., 2009).

**Вплив «Альцинари» на показники ліпідного обміну у щурів  
за умов розвитку «твінової» гіперліпідемії (n=10)**

Дослідна група	Загальний холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	$\beta$ -ліпопротеїни, г/л	Індекс атерогенності
Інтактний контроль	1,82±0,09	1,12±0,05	0,68±0,02	0,51±0,01	0,57±0,02	0,63±0,06
Контрольна патологія	2,85±0,20*	1,28±0,07	1,02±0,06*	1,17±0,03*	0,92±0,02*	1,22±0,08*
«Альцинара» 50 мг/кг	2,47±0,12*	1,23±0,04	0,87±0,02*/**	0,97±0,03*/**	0,73±0,02*/**	1,00±0,05*/**
«Альцинара» 100 мг/кг	2,22±0,07*/**	1,19±0,03	0,82±0,02*/**	0,77±0,02*/**/•	0,71±0,03*/**	0,87±0,02*/**/•
«Альцинара» 500 мг/кг	2,16±0,08*/**/•	1,17±0,02	0,78±0,03*/**/•	0,72±0,02*/**/•	0,67±0,03*/**	0,85±0,03*/**/•

## Примітки:

- \* –  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин;
- \*\* –  $p \leq 0,05$  відносно групи контрольної патології;
- –  $p \leq 0,05$  відносно тварин, що отримували «Альцинару» у дозі 50 мг/кг;
- n – кількість тварин у групі.

Саме ці властивості дослідного засобу проявляються у вигляді вірогідного зниження такого інтегрального показнику ліпідного обміну як ІА на тлі розвитку гіперта дисліпідемії у щурів.

Аналіз гіполіпідемічних властивостей «Альцинари» у різних дозах показав відсутність чіткої дозозалежності даного дослідного засобу за впливом на різні показники ліпідного обміну. За сукупністю отриманих результатів можна зробити висновок, що «Альцинара» у дозах 100 та 500 мг/кг чинить ідентичний рівень фармакологічної активності. В той же час у дозі 50 мг/кг дослідний засіб за впливом на деякі показники статистично поступається дозі 100 мг/кг і за всіма вивченими параметрами поступається дозі 500 мг/кг. Отже, певна дозозалежність за гіполіпідемічними властивостями у фармакодинамічному профілі «Альцинари» виявляється у діапазоні доз до 100 мг/кг. Все вище наведене дозволяє зробити висновок щодо доцільності використання «Альцинари» у якості гіполіпідемічного засобу у подальших експериментальних дослідженнях саме у дозі 100 мг/кг, яку і слід вважати умовно-ефективною.

З метою поглибленого вивчення гіполіпідемічних властивостей «Альцинари» була проведена оцінка її впливу у дозі 100 мг/кг на перебіг експериментальної «вітамінної» гіперліпідемії із субхронічним характером перебігу у порівнянні з ефективністю відомих гіполіпідемічних засобів з різноманітними механізмами фармакологічної дії (III етап). У ході досліджень було доведено наявність у «Альцинари» гіполіпідемічної дії, за ступенем виразності якої вона не поступається впливу референтного препарату аторвастатину за більшістю оцінюваних показників та вірогідно перевершує ( $p < 0,05$ ) препарат порівняння «Гербіон Алліум» (табл. 2). Описані фармакологічні властивості «Альцинари» можуть пояснюватись синергічною взаємодією її компонентів – екстракту артишоку та порошку часнику. При цьому, «Альцинара» не чинила такого виду побічної дії, як ураження м'язової тканини, яке характерне для статинів у високих дозах, що в цілому свідчить про більшу безпеку її застосування, що є суттєвою перевагою у порівнянні з аторвастатином.

За впливом на показники вільнорадикального окиснення та стану АОС (табл. 3) щурів з гіперліпідемією «Альцинара» проявила виразний нормалізуючий вплив, який за результатами проведеного аналізу та з урахуванням рівня активності «Гербіону Алліуму» можна пояснити переважною дією порошку часнику, що входить до їх складу, та певним посиленням його впливу під дією іншого компоненту «Альцинари» – екстракту артишоку.

Істотним елементом механізму антиатерогенної дії «Альцинари» за умов даного експерименту, є нормалізуючий вплив на ЕД, що вигідно її відрізняє від препаратів порівняння. Серед позитивних особливостей корекції ЕД під впливом «Альцинари» слід зазначити вплив препарату на активність ендотеліальної NO-синтази, що здійснюється завдяки наявності в її складі екстракту артишоку. Нормалізація балансу між факторами вазодилатації та вазоконстрикції призводить до зниження судинного тонуусу, а, отже, нормалізації гемодинаміки. В цілому, вищеописані ефекти сприяють поліпшенню функціонального стану судин, посиленню мікроциркуляції в тканинах тварин, оптимізації в них енергетичних процесів і зниженню гіпоксії, що підтверджується динамікою ВЕФР (достовірно знижувалася на 24 % відносно контрольної патології).

Таблиця 2

## Вплив «Альцинари» на показники ліпідного обміну у щурів за умов розвитку «вітамінної» гіперліпідемії (n=10)

Умови досліджу	Загальний холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	Індекс атерогенності	Тригліцериди, ммоль/л	Холестерин тканини аорти, мг/г
Інтактний контроль	1,77±0,09	1,03±0,05	0,62±0,02	0,72±0,06	0,53±0,01	5,45±0,16
Контрольна патологія	2,65±0,18 <sup>1</sup>	1,10±0,06	1,42±0,08 <sup>1</sup>	1,40±0,09 <sup>1</sup>	0,87±0,02 <sup>1</sup>	6,90±0,19 <sup>1</sup>
«Альцинара», 100 мг/кг	2,25±0,08 <sup>1,2,3,4</sup>	1,20±0,04 <sup>1,4</sup>	0,92±0,03 <sup>1,2,3</sup>	0,88±0,04 <sup>1,2,3</sup>	0,70±0,02 <sup>1,2,3</sup>	6,14±0,15 <sup>1,2,3,4</sup>
«Гербіон Алліум», 73 мг/кг	2,42±0,08 <sup>1,4</sup>	1,13±0,03	1,35±0,04 <sup>1</sup>	1,15±0,03 <sup>1,2,4</sup>	0,79±0,02 <sup>1,2,4</sup>	6,67±0,20 <sup>1,4</sup>
Аторвастатин, 10 мг/кг	1,95±0,07 <sup>1,2,3</sup>	1,07±0,02	0,86±0,03 <sup>1,2,3</sup>	0,83±0,03 <sup>2,3</sup>	0,67±0,02 <sup>1,2,3</sup>	5,65±0,13 <sup>1,2,3</sup>

Таблиця 3

## Вплив «Альцинари» на біохімічні показники ПОЛ/АОС у крові щурів з «вітамінною» гіперліпідемією (n=10)

Умови досліджу	ДК, мкмоль/л	ТБК-реактанти, мкмоль/л	ВГ, мг%	СОД, ум. од.	Каталаза, мкат/л
Інтактний контроль	45,59±1,50	2,18±0,08	20,77±0,64	2,58±0,08	1,55±0,05
Контрольна патологія	67,60±2,22 <sup>1</sup>	2,69±0,09 <sup>1</sup>	13,08±0,40 <sup>1</sup>	2,81±0,09	1,05±0,03 <sup>1</sup>
«Альцинара», 100 мг/кг	51,33±1,69 <sup>1,2,3,4</sup>	2,30±0,07 <sup>2,3,4</sup>	17,37±0,54 <sup>1,2,4</sup>	2,63±0,07	1,52±0,05 <sup>2,3,4</sup>
«Гербіон Алліум», 73 мг/кг	57,74±1,90 <sup>1,2</sup>	2,57±0,09 <sup>1</sup>	16,83±0,52 <sup>1,2,4</sup>	2,66±0,09	1,30±0,04 <sup>1,2,4</sup>
Аторвастатин, 10 мг/кг	60,24±1,98 <sup>1,2</sup>	2,51±0,07 <sup>1</sup>	15,30±0,50 <sup>1,2</sup>	2,88±0,09	1,12±0,04 <sup>1</sup>

Примітки (до таблиці 2 та 3):

1. <sup>1</sup> – відмінності вірогідні відносно інтактних тварин (p<0,05);
2. <sup>2</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології (p<0,05);
3. <sup>3</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин, що отримували «Гербіон Алліум» (p<0,05);
4. <sup>4</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин, що отримували аторвастатин (p<0,05);
5. n – кількість тварин у групі.

Окрім того, результати досліджень на даному етапі показали, що у тварин з гіперліпідемією гіперагрегації тромбоцитів «Альцинара» достовірно знижує вміст у крові тварин активованих форм тромбоцитів, тобто чинить антиагрегантну дію. Також «Альцинара» знижує чутливість тромбоцитів до компонентів судинної стінки при її ушкодженні та розвитку ЕД, що з урахуванням результатів попередніх досліджень можна пояснити наявністю у її складі екстракту артишоку, для якого характерна ендотеліопротекторна дія. Отже компоненти «Альцинари» взаємно доповнюють фармакодинаміку один одного, що обумовлює позитивний підсумковий вплив препарату на гемодинаміку та реологічні властивості крові за умов розвитку експериментальної гіперліпідемії.

*Дослідження гепатопротекторних та жовчогінних властивостей препарату «Альцинара» (IV етап).* У ході вивчення ефективної дози «Альцинари» за гепатопротекторною дією на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів було доведено виражений антицитолітичний та антиоксидантний вплив препарату, що мав яскравий дозозалежний характер і був використаний при визначенні загальної гепатопротекторної активності (табл. 4).

Таблиця 4

**Вплив «Альцинари» на показники загального фізичного стану та деякі біохімічні показники щурів з гострим гепатитом (n=42)**

Дослідна група	Вживаність, %	МКП, %	АлАТ крові, мккат/л	ТБК-реактанти печінки, мкмоль/г
Інтактний контроль (n=10)	100	3,50±0,11	0,58±0,03	65,8±2,2
Контрольна патологія (n=6)	60 <sup>1</sup>	4,34±0,17 <sup>1</sup>	1,65±0,08 <sup>1</sup>	137,8±6,1 <sup>1</sup>
«Альцинара» 25 мг/кг (n=7)	70 <sup>1</sup>	4,14±0,03 <sup>1</sup>	1,42±0,03 <sup>1,2</sup>	124,0±1,6 <sup>1</sup>
«Альцинара» 50 мг/кг (n=9)	90 <sup>2</sup>	3,93±0,04 <sup>1,2,3</sup>	1,14±0,05 <sup>1,2,3</sup>	110,0±2,7 <sup>1,2,3</sup>
«Альцинара» 100 мг/кг (n=10)	100 <sup>2,3</sup>	3,77±0,04 <sup>1,2,3,4</sup>	0,94±0,04 <sup>1,2,3,4</sup>	95,6±3,1 <sup>1,2,3,4</sup>

Примітки:

- <sup>1</sup> – відмінності вірогідні відносно інтактних тварин (p<0,05);
- <sup>2</sup> – відмінності вірогідні відносно групи контрольної патології (p<0,05);
- <sup>3</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин, що отримували Альцинару у дозі 25 мг/кг (p<0,05);
- <sup>4</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин, що отримували Альцинару у дозі 50 мг/кг (p<0,05);
5. n – кількість тварин по закінченні дослідження.

Загальну гепатопротекторну активність «Альцинари» розраховували для кожної дози як середнє арифметичне показників активності впливу на окремі параметри: для дози 25 мг/кг – 22,4 %, 50 мг/кг – 52,3 % і 100 мг/кг – 73,2 %. У результаті

проведених на підставі залежності активності препарату від використаної дози методом пробіт-аналізу розрахунків було визначено, що показник ЕД<sub>50</sub> «Альцинари» за гепатопротекторною активністю дорівнює 59,6±8,3 мг/кг за сумою діючих речовин.

Одним із важливих аспектів фармакологічного профілю «Альцинари» як фітопрепарату гіполіпідемічної дії є потенційна наявність у даного засобу жовчогінного ефекту, що витікає зі складу його діючих речовин. Даний вид активності повинен чинити позитивний вплив на перебіг гіперліпідемії, оскільки сприяє виведенню надлишку холестерину у вигляді жовчних кислот.

Було проведено дослідження впливу «Альцинари» в 3-х дозах на зовнішньосекреторну функцію печінки у інтактних щурів порівняно з відомим жовчогінним засобом «Алохол».

Визначено, що найбільш виражену жовчогінну активність «Альцинара» проявляє у дозі 100 мг/кг, яка вірогідно перевершує ефективність доз 25 і 50 мг/кг та не має відмінностей стосовно препарату порівняння «Алохол».

Окрім того, «Альцинара» виявила більшу швидкість настання жовчогінного ефекту з піком активності на 2 годину спостережень (рис. 2), ніж «Алохол». Це може бути пояснено більш швидкою дією фітокомплексу часнику та артишоку у складі «Альцинари». У випадку застосування «Алохолу» основна дія препарату виявляється завдяки впливу вторинних жовчних кислот, які повинні всмоктуватися та змінювати їх пул в печінці.

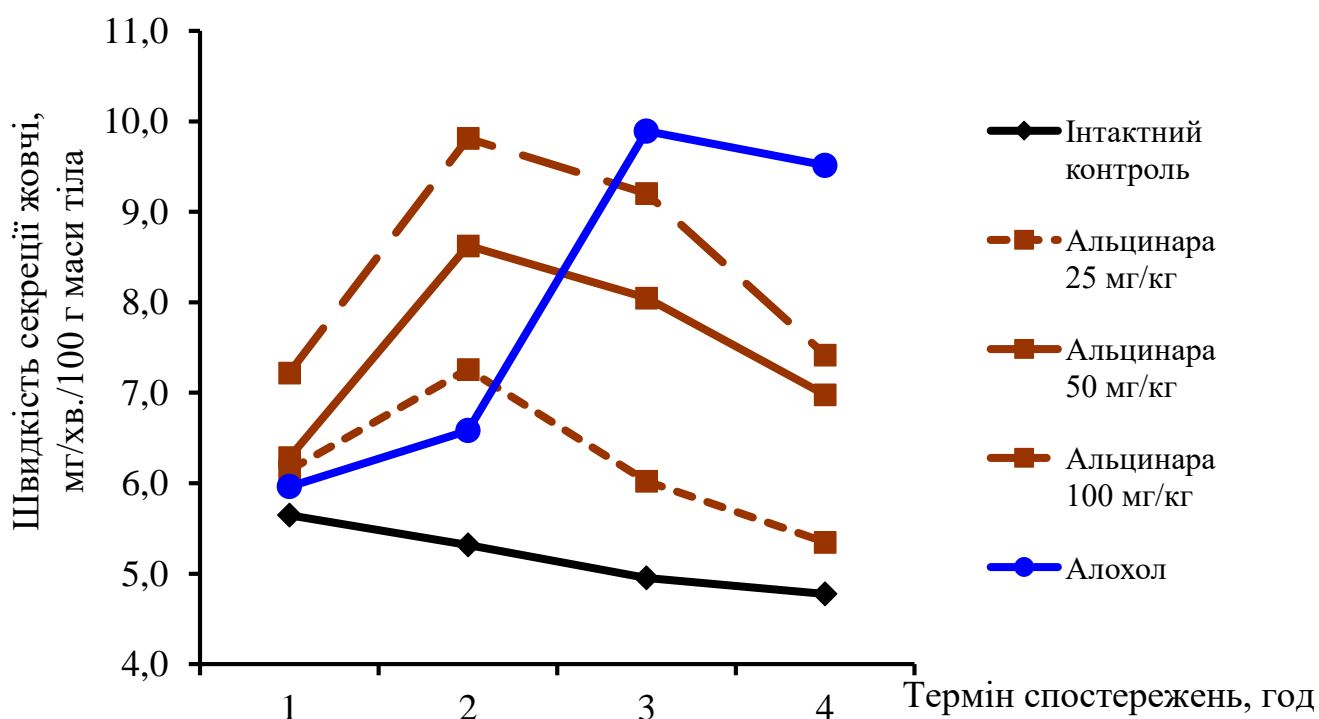


Рис. 2 Динаміка зміни швидкості секреції жовчі у інтактних щурів під впливом «Альцинари» у різних дозах

За результатами досліджень «Альцинару» слід вважати істинним холеретиком, що підсилює утворення жовчі, передусім, за рахунок стимуляції синтезу первинних

жовчних кислот, про що свідчило вірогідне збільшення ХХК. Наявність жовчогінних властивостей у досліджуваного засобу, є важливою позитивною особливістю для препаратів гіполіпідемічної дії, оскільки це сприяє виведенню надлишку холестерину у вигляді жовчних кислот. Саме цим впливом комплексу біологічно активних речовин «Альцинари» й можна пояснити отримані результати. Отже, досліджуваний препарат «Альцинара» сприяє виведенню надлишку холестерину із жовчю у щурів й підтриманню холестеринового гомеостазу.

У результаті проведення розрахунків  $ED_{50}$  «Альцинари» за жовчогінною активністю було отримано показник, що дорівнює  $72,4 \pm 11,0$  мг/кг за сумою діючих речовин.

На заключному етапі досліджень (V етап) з метою порівняльного поглибленого вивчення гепатопротекторних властивостей «Альцинари» було проведено визначення її впливу на перебіг хронічного тетрахлорметан-етанолового гепатиту у щурів у порівнянні з ефективністю відомого гепатопротекторного та жовчогінного засобу «Хофітол», який є частковим аналогом дослідного препарату за складом (ЕА).

Встановлено, що за сукупністю досліджуваних показників «Альцинара» чинить комплексний позитивний вплив на перебіг хронічного гепатиту, за рядом показників перевершуючи препарат «Хофітол». При цьому найбільшої уваги заслуговує нормалізуючий вплив «Альцинари» на рівень ферментемії (табл. 5), а саме, АЛАТ та ЛФ, який вірогідно перевершує дані показники для «Хофітолу». «Альцинара» вірогідно знижувала вміст усіх продуктів ПОЛ та підвищувала активність АОС (табл. 6), здійснюючи більш суттєвий нормалізуючий вплив на вміст первинних маркерів ПОЛ – дієнових кон'югатів – гальмуючи вільнорадикальні процеси на первинних етапах їх розвитку. Препарат також чинив виражений вірогідний вплив на підвищення виділення холестерину.

У ході дослідження експериментально підтверджено вплив «Альцинари» на зменшення розвитку холестази у щурів: причому відмічено факт фармакодинамічного синергізму монокомпонентів артишоку та часнику на загальний жовчогінний потенціал препарату. Показано вагомий позитивний вплив «Альцинари» на колоїдні властивості жовчі у щурів та зазначено зменшення здатності на фоні застосування препарату до каменеутворення у жовчо-видільній системі тварин. Акцентовано увагу на покращенні поглинально-видільної функції у тварин з хронічним гепатитом на фоні введення «Альцинари» з наявністю вірогідних розбіжностей стосовно «Хофітолу».

Для оцінки екскреторної функції печінки застосовувався тест проби з БСФ. Так, на 45 хв вміст БСФ у крові тварин з контрольною патологією перевершував показники інтактних щурів у 4,1 рази ( $p < 0,05$ ). Найбільш швидке очищення крові від барвника було відмічено у тварин на фоні введення «Альцинари»: вміст БСФ на 46,4 % був вірогідно нижчим, ніж у тварин з контрольною патологією; у разі «Хофітолу» – на 38,5 % з наявністю вірогідних відмінностей стосовно групи тварин, які отримували «Альцинару». Інтегральний показник БСФ-проби – коефіцієнт ретенції у випадку застосування Альцинари» склав 9,9 % проти 11,3 % – для «Хофітолу», що мало вірогідні переваги.

За даними тесту «тіопенталовий сон» «Альцинара» та «Хофітол» вірогідно понижують тривалість «тіопенталового сну» стосовно тварин з контрольною патологією (на 42,0 та 37,4 % відповідно).

Всі вищенаведені результати було підтверджено в ході гістологічного вивчення впливу «Альцинари» на перебіг хронічного тетрахлорметан-етанолового гепатиту



у щурів (рис. 3).

Таблиця 5

**Вплив «Альцинари» на біохімічні маркери цитолізу та холестазу у крові щурів з хронічним гепатитом (n=10)**

Досліджувані показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	«Альцинара», 60 мг/кг	«Хофітол», 54 мг/кг
АлАТ, мккат/л	0,57±0,03	1,52±0,09 <sup>1</sup>	0,87±0,04 <sup>1,2,3</sup>	1,05±0,05 <sup>1,2</sup>
АсАТ, мккат/л	0,72±0,03	1,08±0,05 <sup>1</sup>	0,83±0,03 <sup>1,2</sup>	0,89±0,03 <sup>1,2</sup>
Коефіцієнт де Рітіса	1,26±0,03	0,72±0,02 <sup>1</sup>	0,96±0,02 <sup>1,2,3</sup>	0,85±0,02 <sup>1,2</sup>
ГГТП, мккат/л	0,45±0,02	1,85±0,11 <sup>1</sup>	1,17±0,06 <sup>1,2</sup>	1,25±0,06 <sup>1,2</sup>
ЛФ, мккат/л	1,08±0,05	2,87±0,17 <sup>1</sup>	1,78±0,09 <sup>1,2,3</sup>	2,23±0,11 <sup>1,2</sup>
Білірубін, мкмоль/л	8,22±0,24	14,66±0,50 <sup>1</sup>	10,72±0,31 <sup>1,2</sup>	11,42±0,33 <sup>1,2</sup>

Таблиця 6

**Вплив «Альцинари» на біохімічні показники ПОЛ/АОС у гомогенаті печінки щурів з хронічним гепатитом (n=10)**

Досліджувані показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	«Альцинара», 60 мг/кг	«Хофітол», 54 мг/кг
ДК, мкмоль/г	7,58±0,25	12,48±0,48 <sup>1</sup>	9,45±0,31 <sup>1,2,3</sup>	11,36±0,37 <sup>1</sup>
ТБК-реактанти, мкмоль/г	56,4±1,9	159,2±6,5 <sup>1</sup>	113,6±3,9 <sup>1,2,3</sup>	137,0±4,7 <sup>1,2</sup>
ВГ, мг%	0,72±0,02	0,33±0,01 <sup>1,2</sup>	0,67±0,02 <sup>1,2,3</sup>	0,55±0,02 <sup>1,2</sup>
СОД, ум. од.	12,44±0,41	8,34±0,32 <sup>1</sup>	10,16±0,33 <sup>1,2,3</sup>	9,17±0,30 <sup>1</sup>
Каталаза, мкат/г	57,5±1,9	35,9±1,4 <sup>1</sup>	52,7±1,7 <sup>2,3</sup>	43,5±1,4 <sup>1,2</sup>

Примітки (для таблиці 5 та 6):

1. <sup>1</sup> – відмінності вірогідні відносно інтактних тварин (p<0,05);
2. <sup>2</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології (p<0,05);
3. <sup>3</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин, що отримували «Хофітол» (p<0,05);
4. n – кількість тварин у групі.

Так, не зважаючи на формування під її впливом пошкодження печінкових структур слабого ступеня важкості, при їх порівнянні з результатами гепатопротекторної дії «Хофітолу» виявлялися переваги «Альцинари» за всіма типами гепатотоксичних проявів, особливо гемодинамічного та деструктивного характерів. При застосуванні для лікування тварин з хронічним гепатитом «Хофітолу», під його впливом відбувалось формування ушкодження печінки помірного ступеня важкості, яке супроводжувалось розвитком адаптаційно-регенеративних процесів, що вказує на наявність у даного засобу гепатопротекторних властивостей. Але за впливом на збереження структури печінкових тканин за умов її токсичного ураження «Хофітол» поступався активності «Альцинари».

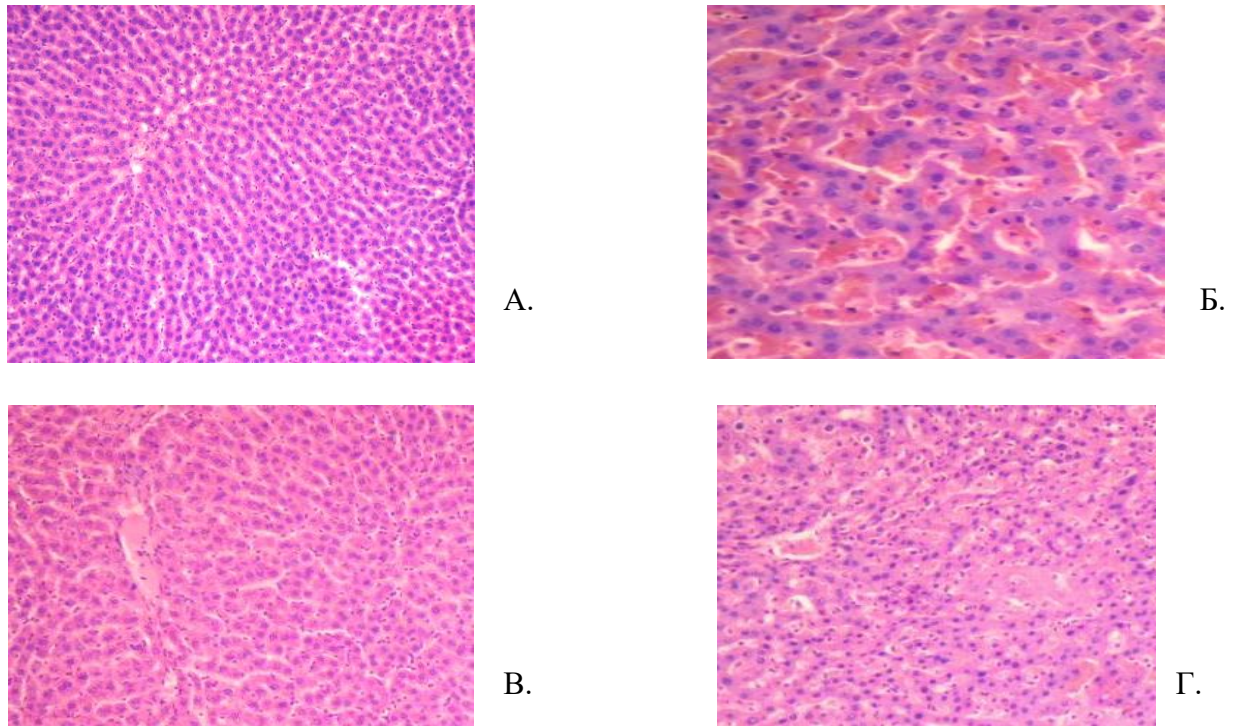


Рис. 3 Гістоструктура печінки щурів (гематоксилін-еозин. Зб. 150.): А). Інтактний контроль. Рисунок печінкової паренхіми у стані фізіологічної норми. Б). Контрольна патологія. Розширені і кровонаповненні капіляри. В). «Альцинара», 60 мг/кг. Розширені й повнокровні капіляри, цитоархітектоніка не змінена. Г). Препарат порівняння «Хофітол», 54 мг/кг. Розширені синусоїди, мультифокальні некрози

Таким чином, що «Альцинара» є перспективним засобом гіполіпідемічної, антиатерогенної, гепатопротекторної та жовчогінної дії, застосування якого є доцільним з метою профілактики та лікування атеросклерозу, захворювань гепатобіліарної системи та порушень травлення, що обумовлює необхідність подальшого клінічного вивчення «Альцинари» у хворих даного профілю.

## ВИСНОВКИ

Враховуючи значну розповсюдженість захворювань, у основі яких лежить розвиток атеросклерозу, сучасна медична практика потребує пошуку та вивчення нових засобів для профілактики та лікування дисліпідемічних станів. Перспективним в даному аспекті є розробка та фармакологічне вивчення нового оригінального комбінованого препарату на основі екстракту артишоку та порошку часнику, що дозволить розширити та наповнити відповідний сектор фармацевтичного ринку доступними, вискоєфективними й безпечними препаратами.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового завдання, яке полягає в експериментальному обґрунтуванні доцільності застосування нового комбінованого рослинного препарату «Альцинара» в медичній практиці.

1. За умов одноразового в/ш застосування у щурів «Альцинара» у інтервалі доз 500-5000 мг/кг не чинить токсичного впливу на загальний стан та поведінку тварин, а також не викликає їх загибелі, що дозволяє віднести її за класифікацією

К. К. Сидорова (1973) до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини (ЛД<sub>50</sub> перевищує 5000 мг/кг). При повторному застосуванні «Альцинара» у дозах 50, 100 та 500 мг/кг не викликає загибелі тварин та не чинить токсичного впливу на стан внутрішніх органів.

2. На моделі гострої «твінової» гіперліпідемії встановлена умовно-ефективна доза «Альцинари» за гіполіпідемічною дією, що склала 100 мг/кг. Показано, що дослідний препарат проявляє статистично значиму гіполіпідемічну активність, вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижуючи всі досліджені фракції ліпідів: рівень загального холестерину (на 22,1 %), холестерину ЛПНЩ (19,6 %), тригліцеридів (34,2 %) та  $\beta$ -ліпопротеїнів (22,8 %). Гіполіпідемічні властивості «Альцинари» мають певний вибірковий характер і стосуються переважно атерогенних фракцій ліпідів, серед яких слід виділити ЛПНЩ, тригліцериди та  $\beta$ -ліпопротеїни, підвищення вмісту яких і асоціюється із розвитком атеросклерозу.

3. Доведено позитивний вплив препарату «Альцинара» в дозі 100 мг/кг на перебіг субхронічної «вітамінної» гіперліпідемії у щурів, що характеризується сукупністю не тільки гіполіпідемічної і антиатерогенної дії (вміст холестерину ЛПНЩ у крові вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижувався на 35,0 %, загального холестерину – на 15,0 %, холестерину у стінці аорти – на 11,0 %, індекс атерогенності – у 1,6 разу), але й антиоксидантними, ендотеліопротекторними та антиагрегантними властивостями. При цьому «Альцинара» не поступалась за рядом показників препарату порівняння аторвастатину і за більшістю досліджених параметрів вірогідно перевершувала ефективність препарату «Гербіон Алліум».

4. За умов моделювання гострого тетрахлорметанового ураження печінки у щурів встановлена ЕД<sub>50</sub> препарату «Альцинара» за гепатопротекторною активністю, яка складає  $59,6 \pm 8,3$  мг/кг за сумою діючих речовин, що підтверджено вірогідним ( $p < 0,05$ ) зниженням інтенсивності цитолітичних, вільнорадикальних та запально-деструктивних процесів у тканині печінки. За результатами досліджень жовчогінної дії «Альцинари» показник ЕД<sub>50</sub> склав  $72,4 \pm 11,0$  мг/кг, при цьому дослідний препарат проявив себе як істинний холеретик, сприяючи виведенню надлишку холестерину у вигляді жовчних кислот та підтриманню холестеринового гомеостазу, що є вагомою ланкою механізму його гіполіпідемічної й антиатерогенної дії.

5. При застосуванні у дозі ЕД<sub>50</sub> препарат «Альцинара» чинив комплексний позитивний вплив на перебіг хронічного тетрахлорметан-етанолового гепатиту у щурів, що проявлялось у вірогідному зниженні інтенсивності цитолітичних та холестатичних процесів (активність у крові АлАТ зменшувалась у 1,7 разу, ГГТП та ЛФ – у 1,6 разу), нормалізації процесів ПОЛ та стану антиоксидантної системи (вміст ТБК-реактивних у тканині печінки знижувався на 29,0 %, ВГ – підвищувався у 2,0 рази, активність каталази – у 1,5 рази, СОД – у 1,2 разу), відновленні жовчоутворюючої (швидкість секреції жовчі підвищувалась у 1,7 разу, вміст жовчних кислот – у 1,4 разу), поглинально-видільної (коефіцієнт ретенції бромсульфалеїну знижувався у 2,0 рази) та біотрансформаційно-детоксикаційної (тривалість „тіопенталового сну” знижувалась у 1,7 разу) функцій печінки. За впливом на більшість показників «Альцинара» вірогідно перевершила активність референтного препарату «Хофітол».

6. Результати гістологічного вивчення впливу «Альцинари» на перебіг тетрахлорметан-етанолового гепатиту у щурів свідчать про розвиток адаптаційно-

регенеративних процесів у печінкових структурах, що підтверджує наявність у даного засобу гепатопротекторних властивостей, за ступенем виразності яких він перевищував активність препарату порівняння «Хофітолу».

7. Препарат «Альцинара» є перспективним засобом гіполіпідемічної, антиатерогенної, гепатопротекторної та жовчогінної дії, застосування якого є доцільним з метою лікування та профілактики атеросклерозу, захворювань серцево-судинної та гепато-біліарної систем і порушень травлення, що обумовлює доцільність його подальшого клінічного вивчення.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Study of lipid-lowering activity of the drug «Altsinara» in the experiment / A. Tattis, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, I. A. Otrishko, Ie. F. Grintsov. The Pharma Innovation Journal. 2015. Vol. 4 (8). P. 77–80. *(Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).*

2. The study of the safety profile of «Altsinara» drug under the conditions of acute toxicity modeling / A. Tattis, I. A. Zupanets, I. A. Otrishko, Ie. F. Grintsov. Клінічна фармація. 2015. Т. 19, № 3. С. 44–47. *(Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).*

3. Вивчення впливу препарату «Альцинара» на морфофункціональний стан внутрішніх органів щурів у субхронічному експерименті / А. Таттіс, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко, Є. Ф. Грінцов. Український біофармацевтичний журнал. 2015. № 6 (41). С. 15–19. *(Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).*

4. Дослідження підгострої токсичності препарату «Альцинара»: вплив на функціональний стан і лабораторні показники у щурів / А. Таттіс, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко, Є. Ф. Грінцов. Одеський медичний журнал. 2015. № 6 (152). С. 37–42. *(Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).*

5. Біохімічна оцінка результатів експериментальної терапії хронічного гепатиту фітозасобом на основі екстракту артишоку та порошку часнику / А. Таттіс, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко, Є. Ф. Грінцов. Ліки України Плюс. 2016. № 3 (28). С. 63–67. *(Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).*

6. Експериментальне дослідження жовчогінної активності препарату «Альцинара» / А. Таттіс, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко, Є. Ф. Грінцов. Український біофармацевтичний журнал. 2016. № 5 (46). С. 43–48. *(Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).*

7. Дослідження гепатопротекторних властивостей препарату «Альцинара» за умов розвитку гострого гепатиту у щурів / А. Таттіс, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко, Є. Ф. Грінцов. Одеський медичний журнал. 2016. № 5 (157). С. 5–11. *(Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).*

8. Атеросклероз: лікувально-профілактичні можливості фітозасобів / І. А. Зупанець, А. Таттис, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко, А. С. Шаламай, О. О. Добровольний. Клінічна фармація. 2016. Т. 20, № 3. С. 18–22. (*Особистий внесок – участь в підготовці матеріалів, узагальненні результатів та підготовці статті*).

9. Оценка биохимических маркеров влияния препарата «Альцинара» в субхроническом эксперименте / А. Таттис, С. К. Шебеко, И. А. Отришко, Е. Ф. Гринцов. Вклад медицинской науки в оздоровление семьи: материалы 63-ей годичной научн.-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, г. Душанбе, 20-21 нояб. 2015 р. Д., 2015. С. 118–119.

10. Фармакологічні аспекти антиатерогенного потенціалу препарату «Альцинара» / А. Таттис, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко, Є. Ф. Грінцов. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали II Міжнародн. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12-13 листоп. 2015 р. Х.: НФаУ, 2015. С. 235–236.

11. Таттис А. , Шебеко С. К. , Отрішко І. А. Морфологічна оцінка субхронічного впливу препарату «Альцинара». Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. Х.: НФаУ, 2016. С. 176.

12. Експериментальна оцінка лікувально-профілактичного застосування препарату «Альцинара» у щурів з твіною гіперліпідемією / А. Таттис, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко, Є. Ф. Грінцов. Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LIX наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 15 черв. 2016 р. Т.: ТДМУ, 2016. С. 194–195.

13. Експериментальні аспекти вивчення фармакодинамічної політропності оригінального фітозасобу «Альцинара» / А. Таттис, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко, Є. Ф. Грінцов. Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: матеріали V наук.-практ. інтернет-конф. з міжнародною участю, м. Харків, 18 листоп. 2016 р. Х.: НФаУ, 2016. С. 593–598.

14. Розробка ефективних засобів гіполіпідемічної та антиатерогенної дії на основі екстракту артишоку та порошку часнику / І. А. Зупанець, А. Таттис, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко, Є. Ф. Грінцов, О. О. Добровольний, С. О. Фесенко, А. С. Шаламай, О. О. Шилкіна. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 194-2016. Укрмедпатентінформ МОЗ України. Випуск з проблеми «Клінічна фармакологія і клінічна фармація». К., 2016 р. 3 с. (*Особистий внесок – участь в експерименті, аналізі даних та підготовці листа до видання*).

## АНОТАЦІЯ

**Таттис А. Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей препарату «Альцинара».** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – «фармакологія». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2017.

Дисертаційна робота присвячена експериментальному обґрунтуванню доцільності застосування нового комбінованого рослинного препарату «Альцинара» в медичній практиці.

Показано, що «Альцинара» є препаратом практично безпечним, який майже не чинить токсичного впливу на організм не тільки при одноразовому, але й при тривалому застосуванні у надвисоких дозах. Під час вивчення гіполіпідемічної дії «Альцинари» на моделі «твінової» гіперліпідемії у щурів встановлено, що її умовно-ефективна доза складає 100,0 мг/кг. При поглибленому вивченні гіполіпідемічних властивостей «Альцинари» на перебіг «вітамінної» гіперліпідемії у щурів у дозі 100,0 мг/кг показано її позитивний вплив, що обумовлений комплексною дією даного засобу, яка пов'язана з наявністю не тільки гіполіпідемічної і антиатерогенної активності, але й антиоксидантними, антигіпоксичними, ендотеліопротекторними та антиагрегантними властивостями.

Встановлено, що показник  $ED_{50}$  «Альцинари» за гепатопротекторною активністю на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів дорівнює  $9,6 \pm 8,3$  мг/кг за сумою діючих речовин, підтверджений вираженням антицитолітичним та антиоксидантним впливом препарату на розвиток даної патології. За результатами досліджень жовчогінної активності «Альцинару» слід вважати істинним холеретиком, що підсилює утворення жовчі передусім за рахунок стимуляції синтезу первинних жовчних кислот, про що свідчило вірогідне збільшення ХХК ( $ED_{50}$  за жовчогінною активністю склала  $72,4 \pm 11,0$  мг/кг за сумою діючих речовин). При лікувально-профілактичному застосуванні у дозі 60,0 мг/кг препарат «Альцинара» чинив комплексний позитивний вплив на перебіг тетрахлорметан-етанолового гепатиту у щурів, що проявлялось у вірогідному зниженні інтенсивності цитолітичних та холестатичних процесів. Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування досліджуваного препарату в клінічній практиці у якості гіполіпідемічного, антиатерогенного, гепатопротекторного та жовчогінного засобу.

*Ключові слова:* екстракт артишоку, порошок часнику, гіполіпідемічна активність, гепатопротекторна дія, жовчогінні властивості.

## АННОТАЦИЯ

**Таттис А. Экспериментальное изучение фармакологических свойств препарата «Альцинара».** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – «фармакология». – Национальный фармацевтический университет, МОЗ Украины, Харьков, 2017.

Диссертационная работа посвящена экспериментальному обоснованию целесообразности применения нового комбинированного растительного препарата «Альцинара» в медицинской практике.

Показано, что «Альцинара» является препаратом практически безопасным, который почти не оказывает токсического воздействия на организм не только при однократном, но и при длительном применении в сверхвысоких дозах. При изучении гиполлипидемического действия «Альцинары» на модели «твиновой» гиперлипидемии у крыс установлено, что ее условно-эффективная доза составляет 100,0 мг/кг. При углубленном изучении гиполлипидемических свойств «Альцинары» на течение «витаминной» гиперлипидемии у крыс в дозе 100,0 мг/кг показано ее положительное влияние, обусловленное комплексным воздействием данного средства, связан-

ным с наличием не только гиполипидемической и антиатерогенной активности, но и антиоксидантными, антигипоксическими, эндотелиопротекторными и антиагрегантными свойствами.

Установлено, что показатель  $ED_{50}$  «Альцинары» по гепатопротекторной активности на модели острого тетрахлорметанового гепатита у крыс равна  $59,6 \pm 8,3$  мг/кг по сумме действующих веществ, подтвержденный выраженным антицитолитическим и антиоксидантным воздействием препарата на развитие данной патологии. По результатам исследований желчегонной активности «Альцинару» следует считать истинным холеретиком, который усиливает образование желчи прежде всего за счет стимуляции синтеза первичных желчных кислот, о чем свидетельствовало достоверное увеличение ХХК ( $ED_{50}$  по желчегонной активности составила  $72,4 \pm 11,0$  мг/кг по сумме действующих веществ). Наличие желчегонных свойств у исследуемого средства является важной положительной особенностью для препаратов гиполипидемического действия, поскольку это способствует выведению избытка холестерина в виде желчных кислот. Именно этот путь выведения холестерина является самым эффективным по сравнению с неизменной его формой, поскольку содержание холатов в желчи значительно выше собственно содержания холестерина. Но для реализации данного пути выделения под влиянием исследуемого средства должно происходить усиление процессов окисления холестерина в печени, в результате чего и образуются желчные кислоты. Именно этим влиянием комплекса биологически активных веществ «Альцинары» и можно объяснить полученные результаты. Таким образом, исследуемый препарат «Альцинара» способствует выведению избытка холестерина с желчью у крыс и поддержанию холестеринавого гомеостаза.

При лечебно-профилактическом применении в дозе  $60,0$  мг/кг препарат «Альцинара» оказывал комплексное положительное влияние на течение тетрахлорметанэтанолового гепатита у крыс, что проявлялось в достоверном снижении интенсивности цитологических и холестатических процессов. В ходе исследования было еще раз экспериментально подтверждено положительное влияние «Альцинары» на процессы холестаза у крыс: причем отмечено факт фармакодинамического синергизма монокомпонентов артишока и чеснока на общий желчегонный потенциал препарата. Показано весомое положительное влияние «Альцинары» на коллоидные свойства желчи у крыс и отмечено уменьшение способности на фоне применения препарата к камнеобразованию в желчно-выделительной системе животных. Акцентируется внимание на улучшении поглотительно-выделительной функции у животных с хроническим гепатитом на фоне введения «Альцинары» с наличием достоверных различий по отношению к «Хофитолу».

По результатам гистологического исследования установлено, что несмотря на формирование под влиянием «Альцинары» повреждения печеночных структур слабой степени тяжести, при их сравнении с результатами гепатопротекторного действия «Хофитола» оказывались преимущества «Альцинары» по всем типам гепатотоксических проявлений, особенно гемодинамического и деструктивного характеров. При применении для лечения животных с хроническим гепатитом «Хофитола» под его влиянием происходило формирование повреждения печени средней степени тяжести, которое сопровождалось развитием адаптационно-регенеративных процессов, указывает на наличие у данного средства гепатопротекторных свойств. Но по

влиянию на сохранение структуры печеночных тканей в условиях ее токсического поражения «Хофитол» уступал активности «Альцинары».

Доказана фармакологическая синергичность компонентов комбинации, которая обусловлена гиполипидемическим, антиатерогенным и антиоксидантным эффектами порошка чеснока и гепатопротекторными, желчегонными и антиишемическими свойствами экстракта артишока.

Полученные результаты обосновывают целесообразность применения исследуемого препарата в клинической практике в качестве гиполипидемического, антиатерогенного, гепатопротекторного и желчегонного средства.

*Ключевые слова:* экстракт артишока, порошок чеснока, гиполипидемическая активность, гепатопротекторное действие, желчегонные свойства.

## SUMMARY

**Tattis A. Experimental study of pharmacological properties of the «Altsinara» drug.** – As a manuscript.

The thesis for a candidate of pharmaceutical science degree in speciality 14.03.05 – «pharmacology». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2017.

The dissertation is devoted to the experimental substantiation of expediency of application of the new combined plant drug «Altsinara» in medical practice.

It has been proved that «Altsinara» is a practically safety drug that almost does not exert a toxic effect on the body, not only with a single dose, but also with long-term use in ultra-high doses. In the study of lipid-lowering action of «Altsinara» on the model of «twin» hyperlipidemia in rats found that it conditionally effective dose is 100.0 mg/kg. In-depth study of lipid-lowering properties of «Altsinara» on course «vitamin» hyperlipidemia in rats in dose 100.0 mg/kg showed the positive impact that this action is due to a complex product that is associated with the presence of not only hypolipidemic and antiatherogenic activity, but antioxidant, antihypoxic, endotheliumprotective and antiplatelet properties.

It was determined that the rate of «Altsinara» ED<sub>50</sub> for hepatoprotective activity on the model of acute tetrachloromethane hepatitis in rats is 59.6±8.3 mg/kg by the amount of active ingredients, confirmed pronounced anticytolytic and antioxidant effects on the development of this pathology. According to the results of the choleric activity study of «Altsinara» should be considered as a true choleric that enhances the formation of bile primarily by stimulating the synthesis of primary bile acids, as evidenced by the likely increase of cholatocholesteric coefficient. (ED<sub>50</sub> for choleric activity was 72.4±11.0 mg/kg by the amount of active ingredients). In the therapeutic and prophylactic application at a dose of 60.0 mg/kg, the drug «Altsinara» had a complex positive effect on the course of tetrachloromethane-ethanol hepatitis in rats, which was manifested in a possible decrease in the intensity of the cytolytic and cholestatic processes. The obtained results substantiate the necessity of using the study drug in clinical practice as a hypolipidemic, antiatherogenic, hepatoprotective and choleric agent.

*Key words:* artichoke extract, garlic powder, hypolipidemic activity, hepatoprotective effect, choleric properties.



Формат 60×84/16. Умов. друк. арк. 0,9. Тир. 100 прим. Зам. 405-17.  
Підписано до друку 19.09.2017 р. Папір офсетний.  
Надруковано з макету замовника у ФОП Бровін О.В.  
61022, м. Харків, вул. Трінклера, 2, корп. 1, к. 19 Т. (057) 758-01-08, (066) 822-71-30  
Свідоцтво про внесення суб'єкта до Державного реєстру  
Видавців та виготовників видавничої продукції серія ДК 3587 від 23.09.09

**СТИЛЬ ИЗДАТ типографія**  
[www.stil-izdat.com](http://www.stil-izdat.com)