Міністерство охорони здоров’я України
Національний фармацевтичний університет

БАШАР ДЖАБАР АЛІ АЛЬ-САХЛАНІ

УДК: 615.322:615.038:616.3-008.14:616.34-008.15:616.34-008.18:616.36-002.2

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ, ОТРИМАНИХ З СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ

14.03.05 – фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.
Робота виконана на кафедрі біологічної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

Науковий керівник: кандидат фармацевтичних наук, доцент
СЕНЮК Ігор Валерійович,
Національний фармацевтичний університет
МОЗ України (м. Харків),
доцент кафедри біологічної хімії

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
МАРЧИШИН Світлана Михайлівна,
Тернопільський національний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України (м. Тернопіль),
завідувачка кафедри фармакогнозії
з медичною ботанікою

доктор фармацевтичних наук, професор
ГОРДІЄНКО Анатолій Дмитрович,
Національний технічний університет
«Харківський політехнічний інститут»
МОН України (м. Харків),
професор кафедри органічного
синтезу і нанотехнологій

Захист відбудеться « 02 » квітня 2021 р. о 13^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

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

Автореферат розісланий « 25 » лютого 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
д.фарм.н., професор К.Г. Щокіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Пошук засобів, що нормалізують моторно-евакуаторну функцію травного тракту (прокінетиків), привертає увагу лікарів-дослідників протягом кількох століть (Strahl, 1851), оскільки порушення моторики лежить в основі патогенезу багатьох захворювань, таких як гастроезофагальна рефлюксна хвороба, гепатити, виразка шлунка, синдром подразненого кишечника (СПК), рак тощо (P. Oka et al., 2020; C.J. Black, A.C. Ford, 2020).

СПК, який може виявлятися у формі функціональних запорів, залишається актуальною проблемою сучасної медицини. СПК чинить відчутний негативний вплив на якість життя та соціальну функцію багатьох людей. Окрім того, наразі відомо, що він може поєднуватися з розвитком серйозних захворювань і спричиняти зростання смертності. СПК зумовлює потребу суттєвого підвищення витрат на охорону здоров'я – прямих (через власне СПК і супутні йому захворювання) та непрямих (через збільшення кількості днів тимчасової непрацездатності) (J.L. Buono, R.T. Carson, N.M. Flores, 2017; A. Frändemark et al., 2018). Запор не є нозологічною формою захворювання або окремим симптомом. Це поліетіологічний, мультифакторіальний симптомокомплекс загальних та шлунково-кишкових розладів. Саме запори призводять до порушень ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, що супроводжується патологічними змінами ліпідного обміну та створенням передумов для морфофункціональних змін гепатоцитів (C.J. Black, A.C. Ford, 2020). Останніми роками у світі відзначається невпинне зростання частоти виявлення запорів у пацієнтів усіх вікових груп. Вони діагностуються у 35 % дорослого населення та у 3 % дітей, які звертаються до лікаря; а при наявності хронічних захворювань органів травлення – у 10-25 % хворих (Р.Г. Редькін та співавт., 2020). За офіційними даними МОЗ України у 2017 році уперше зареєстровано понад 1 млн. випадків захворювань з порушеннями функції кишечника, серед них 60 % були виявлені у жінок (Захворюваність населення України. Державна служба статистики України, 2017).

Питання патогенезу і корекції запорів викликають значний науковий і практичний інтерес, що отримало відображення у багатьох сучасних публікаціях (A.C. Ford et al., 2018; S. Ballou et al., 2019; A.C. Ford et al., 2020; A. Lenhart et al., 2020; A. Shin et al., 2020) та у міжнародних узгоджених документах: Римський II, III, IV (1999, 2006, 2016) консенсус, WGO: Practice Guideline: Constipation (OMGE2005, WCOG2017, WCOG2019).

У клінічній практиці сьогодні використовується широкий спектр послаблювальних засобів. Аналіз фармацевтичного ринку України показав, що препарати проносної дії представлені лікарськими засобами (ЛЗ), різноманітними за якісним та кількісним складом активних речовин, лікарськими формами та механізмами дії. Із понад 50 найменувань ЛЗ, що користуються попитом, вітчизняні складають 44 %, закордонні – 56 % препаратів. Рослинних проносних ЛЗ представлено лише 6, з них 3 монокомпонентні та 3 комбіновані (Державний реєстр лікарських засобів України, 2020). До того ж більшість представлених препаратів має побічні дії, а до деяких розвивається звикання. Тому пошук нових послаблювальних ЛЗ рослинного походження з тривалим і безпечним терміном вживання є актуальним питанням сучасної медицини.

У зазначеному контексті нашу увагу привернула слива домашня, яка широко розповсюджена на території нашої країни та достатньо відома своїми лікувальними

властивостями і застосуванням у народній медицині (E.O. Igwe, K.E. Charlton, 2016; B. Preeti et al., 2017). Різноманітність фармакологічних ефектів (послаблювального, гепатозахисного, протизапального, антиоксидантного, мембраносталізувального та ін.) та відсутність монокомпонентних ЛЗ на основі сливи домашньої свідчить про доцільність проведення фармакологічних досліджень зазначеної рослинної сировини, як перспективної для створення ефективного, безпечного послаблювального засобу для лікування захворювань ШКТ з порушеннями функціонального стану печінки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота є фрагментом науково–дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956; 2014-2018 рр.), в якій дисертант є співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – експериментальне обґрунтування доцільності створення ЛЗ на основі екстрактів з плодів сливи домашньої для комплексного лікування запорів з порушеннями функціонального стану печінки.

Для досягнення вказаної мети були поставлені наступні *завдання:*

1. Вивчити гостру токсичність екстрактів, отриманих з плодів сливи домашньої.
2. Провести скринінгові фармакологічні дослідження з метою виявлення найбільш ефективних екстрактів з плодів сливи домашньої за послаблювальною дією.
3. Провести скринінгові фармакологічні дослідження з виявлення найбільш ефективних екстрактів з плодів сливи домашньої на моделі алкогольного гепатиту.
4. Дослідити мембраностабілізувальну активність екстрактів з плодів сливи домашньої на моделі спонтанного гемолізу.
5. Вивчити ліпотропні властивості найбільш активного екстракту з плодів сливи домашньої, що містить волокна клітковини, який умовно названий «Прунофіт».
6. Вивчити протизапальні властивості «Прунофіту» та оцінити його вплив на ексудативний компонент запальної реакції.
7. Дослідити антимікробну та пребіотичну дії екстракту «Прунофіт».
8. Дослідити специфічну фармакологічну активність та вивчити механізми послаблювальної та гепатопротекторної дії екстракту «Прунофіт» на моделі коморбідного функціонального лоперамід-індукованого запору на тлі комбінованого алкогольного ураження печінки у щурів.

Об'єкт дослідження – фармакокорекція запорів з порушеннями функціонального стану печінки.

Предмет дослідження – послаблювальна, гепатопротекторна, мембраностабілізувальна, антиоксидантна, протизапальна, пребіотична активність екстрактів з плодів сливи домашньої.

Методи дослідження. Токсикологічні (вивчення гострої токсичності), фармакологічні (моделювання лоперамід-індукованого запору, порушення перистальтики кишечника барієм хлориду, алкогольного ураження печінки, коморбідного функціонального запору на тлі комбінованого алкогольного ураження печінки, спонтанного гемолізу, гострого ексудативного запалення), біохімічні (визначення вмісту у сироватці крові загального білка (ЗБ), сечовини, загальних ліпідів (ЗЛ), холестеролу (ХР), триацилгліцеролів (ТГ), нееретифікованих (вільних) жирних

кислот (ВЖК), загальних фосфоліпідів (ЗФЛ) та активності ензимів аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ-глутамілтранспептидази (ГГТП); визначення рівня дієнових кон'югатів (ДК), активних продуктів, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), гідроперекисей ліпідів (ГПЛ), відновного глутатіону (ВГ), α-токоферолу, ЗЛ, ХР, ТГ, ВЖК та ЗФЛ у гомогенаті печінки), гістологічні (дослідження морфоструктури печінки), мікробіологічні (вивчення антимікробної та пребіотичної активності методом кратних серійних розведень) та статистичні (використано програму «Statistica 6.0», t-критерій Стьюдента та u- критерій Манна-Уїтні) методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше вивчено послаблювальну, гепатопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, мембраностабілізувальну, антимікробну та пребіотичну дію нових екстрактів з плодів сливи домашньої, що були одержані за оригінальною технологією, розробленою співробітниками кафедри хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету.

Встановлено, що досліджувані екстракти з плодів сливи домашньої за класифікацією К.К. Сидорова належать до IV класу токсичності «відносно нетоксичні речовини», як при пероральному, так й при внутрішньоочеревинному введенні. Встановлена $ЛД_{50}$ для екстрактів, яка перевищує 5000 мг/кг, що свідчить про низьку токсичність досліджуваних екстрактів.

Отримано нові експериментальні дані щодо послаблювальних властивостей екстрактів з плодів сливи домашньої, та визначена залежність послаблювальної дії від БАР екстрактів і використаних доз. Виявлено найбіш активний екстракт з плодів сливи домашньої – сухий екстракт, що містить волокна клітковини (СЕВ), який у дозі 75 мг/кг на моделі лоперамід-індукованого запору не поступався за послаблювальною активністю референс-препарату «Піколакс» (88 % та 82 % відповідно). За результатами скринінгових досліджень послаблювальної активності екстрактів СЕВ та сухий екстракт, що містить полісахаридний комплекс (СЕПК) на моделі порушення перистальтики кишечника барієм хлориду визначили найбільш ефективний екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг. Доведено його гепатозахисні, антицитолітичні та антиоксидантні властивості, які були на рівні референс-препарату «Силібор» у дозі 25 мг/кг.

Розширено уявлення про гепатозахисні властивості екстрактів з плодів сливи домашньої, які можуть проявлятися через мембраностабілізувальну та антиоксидантну дію. Доведено, що екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг зменшував ступінь спонтанного гемолізу на 56 % та дещо поступався активності препарату порівняння (ПП) «Силібор» у дозі 25 мг/кг (61 %).

Вперше вивчено ліпотропну дію екстракту СЕВ у дозі 200 мг/кг (умовно названого «Прунофіт») на тлі алкогольного ураження печінки. Доведено, що досліджуваний екстракт виявляв тенденцію до зменшення виразності процесів ліполізу, жирового гепатозу, проявів гіперліпідемії, знижуючи вміст ЗЛ, ХР, ТГ та ВЖК та збільшуючи вміст ЗФЛ у гомогенаті печінки та сироватці крові щурів. За здатністю гальмувати жирову інфільтрацію печінки екстракт «Прунофіт» був на рівні ПП «Метіонін» у дозі 155 мг/кг.

Експериментальними дослідженнями уперше було підтверджено помірну протизапальну активність «Прунофіту», який знижував величину карагенінового

набряку на 21 %, зимозанового на 30 % та формалінового набряку на 29 %. Його активність була на рівні «Силібору» (17 %, 29 %, 26 % відповідно до моделі набряку), але поступалася активності референс-прапаратам «Кверцетин» та «Ортофен».

Показано, що екстракт «Прунофіт» не чинить антимікробної активності, але виявляє пребіотичні властивості щодо лакто- та біфідобактерій.

При вивченні специфічної активності на моделі коморбідного функціонального запору на тлі комбінованого алкогольного ураження печінки у щурів було доведено, що екстракт «Прунофіт», на відміну від ПП «Сенадексин», виявляє помірний послаблювальний ефект без провокування секреторної діареї (кількість фекальних болюсів 29,8 у.о. проти КП – 18,5 у.о.).

Вперше встановлено, що екстракт «Прунофіт» стабілізує функціональний стан печінки, що реалізується головним чином, через посилення моторики кишечника та гепатозахисну дію.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи є фрагментами доклінічного вивчення специфічної дії та нешкідливості екстракту з плодів сливи домашньої, що містить волокна клітковини, та умовно названий «Прунофіт». Отримані експериментальні дані обґрунтовують доцільність подальшого доклінічного і клінічного вивчення екстракту «Прунофіт» з метою впровадження до медичної практики для терапії запорів, які супроводжуються ускладненнями гепатобіліарної системи.

За результатами досліджень запропоновано спосіб одержання засобу з послаблюючою активністю з плодів сливи домашньої (патенти України на корисну модель № 118457, 2017 р. та № 119032, 2017 р.) та спосіб одержання водорозчинного комплексу з плодів сливи домашньої, який виявляє послаблювальну активність (патент України на винахід № 118602, 2019 р.).

Результати дисертаційної роботи впроваджені до науково-дослідної роботи сектору технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень «Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (протокол №17 від 02.12.2020 р.); до науково-педагогічного процесу кафедр: фармакології Національного фармацевтичного університету (протокол №13 від 17.12.2019 р.); біологічної хімії Харківського національного медичного університету (протокол №23 від 25.09.2020 р.); фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (протокол №7 від 27.10.2020 р.); органічного синтезу і нанотехнологій Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» (протокол №14 від 16.11.2020 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом разом з науковим керівником сформульовані мета та завдання дослідження, обрано методичні підходи, згідно з якими відібрано моделі та методи для виконання експериментальних досліджень. Особисто дисертантом проведено: інформаційно-патентний пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз та систематизація отриманих результатів, сформульовані висновки дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом наведено результати власних експериментальних досліджень. Взято участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, у написанні наукових праць та їх підготовці до друку.

Співавторами наукових праць є науковий керівник І.В. Сенюк та науковці, спільно з якими проведено деякі дослідження – Л.В. Ленчик, В.С. Кисличенко, Н.І. Філімонова, В.М. Кравченко, О.Ю. Кошова, А.Г. Кононенко, А.М. Комісаренко, Д.В. Литкін, О.В. Шовкова.

Автор висловлює глибоку вдячність за надані об'єкти дослідження співробітникам кафедри хімії природних сполук НФаУ зав.каф., д.фарм.н., проф. В.С. Кисличенко та д.фарм.н., проф. Л.В. Ленчик. Мікробіологічні дослідження проведено за участю та під керівництвом д.мед.н., проф. Н.І. Філімонової на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ. Гістологічні дослідження виконано під керівництвом завідувача Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ Д.В. Литкіна та за участю к.б.н. Ю.Б. Ларьяновської.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях: IV международной научно–практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (Алматы, 20–21 апреля 2017 г.); I науково–практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 жовтня 2018 р.); International scientific and practical conference «Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine» (Wloclawek, December 21–22, 2018); III міжнародній науково–практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 14–15 березня 2019 р.); міжвузівській науково–практичній конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю «Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів» (Харків, 5–6 квітня 2019 р.); XXVI міжнародній науково–практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (Харків 10–12 квітня 2019 р.); міжнародній науково–практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.» (Одеса, 19–20 квітня 2019 р); міжнародній науково–практичній конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (Одеса, 15–17 листопада 2019 р.); 2th International scientific and practical conference «Topical issues in pharmacy and medical sciences» (Tokyo, November 18–19, 2019); II науково–практичній internet-конференції «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 21 листопада 2019 р.); міжнародній науково–практичній конференції «Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках» (Київ, 6–7 грудня 2019 р.); 4th International scientific and practical conference «Dynamics of the development of world science» (Vancouver, December 18–20, 2019); International scientific and practical conference «Medicine under the modern conditions of integration development of European countries» (Lublin, December 27–28, 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 28 робіт, у тому числі 12 статей у фахових виданнях, 1 – у закордонному виданні; 13 тез доповідей, отримано 2 патенти на корисну модель та 1 патент на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках основного тексту та складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів результатів

власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів», висновків, списку використаних джерел, який містить 276 наукових джерел (кирилицею – 88, латиницею – 188). Робота проілюстрована 25 таблицями та 14 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження були чотири екстракти з плодів сливи домашньої - *Prunus domestica L.*, род. *Rosaceae*, сорт *«Угорка»* (рідкі: водний екстракт (ЕС-1), спиртовий екстракт (ЕС-2) та сухі СЕВ та СЕПК), які одержані на кафедрі хімії природних сполук НФаУ за оригінальною методикою вилучення біологічно активних сполук з рослинної сировини, д.фарм.н., проф. Л.В. Ленчик. Стандартизацію досліджуваних екстрактів проводили за вмістом нейтральних цукрів.

Виходячи із мети і завдань дисертаційної роботи, експериментальні дослідження виконували за алгоритмом, наведеним на рис. 1.

Рис. 1 Дизайн фармакологічних досліджень

Вивчено токсичні властивості екстрактів ЕС-1, ЕС-2, СЕВ та СЕПК на мишах та щурах при одноразовому внутрішньошлунковому і внутрішньоочеревинному введенні (Г.В. Пастушенко, 1978). Оцінку токсичності проводили за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова (1973).

Проведено скринінгове вивчення послаблювальної активності досліджуваних екстрактів з метою встановлення найбільш фармакологічно активних фітоб'єктів. Вивчення послаблювальної дії екстрактів ЕС-1, ЕС-2, СЕПК та СЕВ проводили за здатністю впливати на перистальтику кишечнику мишей, яку оцінювали за

швидкістю проходження контрастної маси по кишечнику мишей на моделі лоперамід-індукованого запору (J.S. Sticknay et al., 1951) та за швидкістю проходження контрастної маси по кишечнику мишей на моделі порушення перистальтики кишечника барієм хлориду (Л.В. Яковлєва, 2001). ПП обрано «Піколакс» (краплі оральні, 0,75 % натрію пікосульфат; ВАТ *«Фармак»*, Київ, Україна), у дозі 0,3 мл/кг ($ЕД_{30}$) на моделі лоперамід-індукованого запору та у дозі 2,3 мг/кг на моделі порушення перистальтики кишечника барієм хлориду.

Скринінгове вивчення гепатопротекторної активності екстрактів СЕВ та СЕПК, що виявляли найбільшу ефективну дію за послаблювальною активністю, проводили за умов алкогольного гепатиту, який моделювали внутрішньошлунковим введенням 40 % етанолу у дозі 7 мл/кг протягом 7 днів (А.В. Стефанов, 2002). Як референс-препарат обрано ЛЗ «Силібор» (таблетки, силімарин, 35 мг; ФК *«Здоров'я»*, Харків, Україна) у дозі $ЕД_{30}$, що становить 25 мг/кг. Визначення біохімічних показників у сироватці крові тварин ЗБ і сечовини, та активність АсАТ, АлАТ, ЛФ визначали уніфікованими колориметричними методами з використанням наборів ТОВ НВП *«Філісіт-Діагностика»* (Україна). Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у гомогенаті печінки оцінювали за вмістом ДК, ГПЛ та ТБК-АП (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977). Стан антиоксидантного захисту оцінювали за вмістом ВГ та α-токоферолу (Н.Г. Щербань и соавт., 2004).

Вивчення мембраностабілізувальної активності екстрактів СЕВ та СЕПК проводили за методом F.C. Jager (Л.М. Вороніна, 1996), який ґрунтується на визначенні за довжини хвилі 540 нм екстинкції позаеритроцитарного гемоглобіну, що надходить до крові внаслідок спонтанного гемолізу, викликаного ПОЛ киснем повітря.

Дослідження впливу екстракту СЕВ та СЕПК у дозі 200 мг/кг на гістоморфологічну структуру печінки щурів вивчали та тлі алкогольного гепатиту, який викликали внутрішньоочеревинним введенням 40 % етанолу у дозі 7 мл/кг (О.В. Стефанов, 2001).

За результатами скринінгових досліджень з вивчення послаблювальних та гепатозахисних властивостей чотирьох екстрактів з плодів сливи домашньої ЕС-1, ЕС-2, СЕПК та СЕВ був відібраний найактивніший серед них екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг, умовно названий «Прунофіт», який уявляє собою порошок коричневого кольору зі слабким специфічним запахом, розчинний у воді.

Вивчення ліпотропних властивостей екстракту «Прунофіт» проводили за умов підгострого токсичного ураження печінки, спричиненого введенням етанолу. У сироватці крові та гомогенаті печінки визначали вміст ЗЛ, ХР, ТГ, ВЖК та ЗФЛ (М.И. Прохорова, 1982). ПП був «Метіонін» (таблетки, 250 мг; АТ *«Київський вітамінний завод»*) у дозі 155 мг/кг.

Протизапальну активність екстракту «Прунофіт» вивчали за моделями гострого ексудативного запалення кінцівок дослідних тварин, викликаного різними флогогенами - карагеніном, зимозаном та формаліном (С.М. Дроговоз и соавт., 1999). Гострий карагеніновий та зимозановий набряки викликали шляхом субплантарного введення під апоневроз задньої кінцівки щурів 0,1 мл 1% розчину флогогену, а формаліновий набряк - введенням 2 % розчину формаліну під апоневроз задньої кінцівки мишей. Референс-препаратами були «Ортофен» (таблетки, диклофенак натрію, 25 мг; ФК *«Здоров'я»*, Харків, Україна) у дозі 8 мг/кг (модель карагенінового та

формалінового набряку), «Кверцетину» (гранули, 0,04 г; *Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»*, Київ, Україна) у дозі 5 мг/кг (модель зимозанового набряку) та «Силібор» у дозі 25 мг/кг. Об'єм кінцівки тварин вимірювали за допомогою механічного онкометра (А.С. Захаревский, 1962). Виразність запального процесу оцінювали за збільшенням ваги ураженої кінцівки мишей (С.М. Дроговоз и соавт., 1999).

Антимікробну та пребіотичну активність екстракту «Прунофіт» вивчали за умов *in vitro* методом кратних серійних розведень (Yu.L. Volyansky et al., 2004). У визначені антимікробної активності досліджуваного екстракту використовували тест-культури: *S. aureus-ATCC-25923, E. coli-ATCC-25922, P. aeruginosa-ATCC-27853, B. subtilis-ATCC-6633, C. albicans-ATCC-885653*. В експериментах з вивчення пребіотичних властивостей екстракту «Прунофіт» використовували препарати бацил *«Bifidobacterium dry»* та *«Lacidofil»*, які містили *Bifidobacterium bifidum №1* і *Lactobacillus rhamnosus R0011 ND* відповідно.

Дослідження специфічної активності та механізмів дії екстракту «Прунофіт» проводили на моделі коморбідного функціонального запору на тлі комбінованого алкогольного ураження печінки у щурів (L. Sagar et al., 2005; J.S. Choi et al., 2014). Референс-препаратами були «Силібор» у дозі 25 мг/кг та «Сенадексин» (таблетки, екстракт листя сени, 70 мг; ПАТ *«Лубнифарм»*, Україна) у дозі 14 мг/кг (у перерахунку на вміст сенозидів кальцію А і В). Піддослідні тварини були розподілені на п'ять груп. Перша група – тварини, яким протягом експерименту не моделювали жодної патології (ІК); друга група – тварини, яким не моделювали патологію печінки у першій фазі експерименту, але індукували функціональний запор у другій фазі (НК); третя група – тварини, яким моделювали патологію печінки у першій фазі експерименту та індукували функціональний запор у другій фазі (КП); четверта та п'ята групи – тварини, яким та тлі патологій застосовували екстракт «Прунофіт» у дозі 200 мг/кг та препарати референтної групи («Силібор» у дозі 25 мг/кг + послаблювальний засіб «Сенадексин» у дозі 14 мг/кг, РГ) відповідно. У тварин дослідних груп індукували експериментальне підгостре алкогольне ураження печінки. Далі у тварин викликали функціональний запор шляхом щоденного внутрішньошлункового введення «Лопераміду гідрохлорид» (ФК *«Здоров'я»*, Україна) у дозі 3 мг/кг впродовж 6 діб. Стан печінки оцінювали за біохімічними показниками у сироватці крові – визначали вміст ЗБ, сечовини, активність АлАТ та ЛФ з використанням відповідних наборів та методик.

Експериментальні дослідження фармакологічної активності та безпечності екстрактів з плодів сливи домашньої виконано на 442 стандартизованих тваринах (300 щурів та 142 мишей). Тварини утримувалися в однакових умовах, на стандартному раціоні харчування відповідно до санітарно-гігієнічних вимог (Ю.М. Кожемякін, 2002) у віварії ЦНДЛ НФаУ (посвідчення № 058/15 від 08.12.2015 р.; чинне до 07.12.2019 р.). Дотримувалися принципів Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» (Брюссель, 2010), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами та Наказу МОНмолодьспорту України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» №249 від 01.03.2012 р., що засвідчено висновками комісії НФаУ з біоетики (протокол № 01 від 02.10.2019 р.).

Результати та їх обговорення. У результаті вивчення гострої токсичності екстрактів з плодів сливи домашньої ЕС-1, ЕС-2, СЕВ та СЕПК при внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному їх введенні мишам та щурам було встановлено, що середньолетальні дози усіх досліджуваних екстрактів перевищували 5000 мг/кг та дозволяє віднести їх до IV класу токсичності «відносно нешкідливі речовини» за класифікацією К.К. Сидорова.

Вивчення послаблювальної активності екстрактів з плодів сливи домашньої на тлі лоперамід-індукованого запору показало, що екстракт СЕВ у дозі 75 мг/кг та СЕПК у дозі 100 мг/кг виявляли максимальний послаблювальний ефект. Рідкі екстракти ЕС-1 та ЕС-2 не виявляли послаблювальної активності (активність була у діапазоні 9-15 % від ІК, $p \leq 0,05$). При використанні екстракту СЕВ на тлі порушення перистальтики кишечника барію хлоридом послаблювальна активність мала дозозалежний характер: з підвищенням дози виразність дії посилювалася. Так, екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг виявляв максимальну послаблювальну активність (29 %), яка була на рівні максимальної активності екстракту СЕПК у дозі 100 мг/кг (26 %) та «Піколаксу» у дозі 0,3 мл/кг (27 %) (рис. 2).

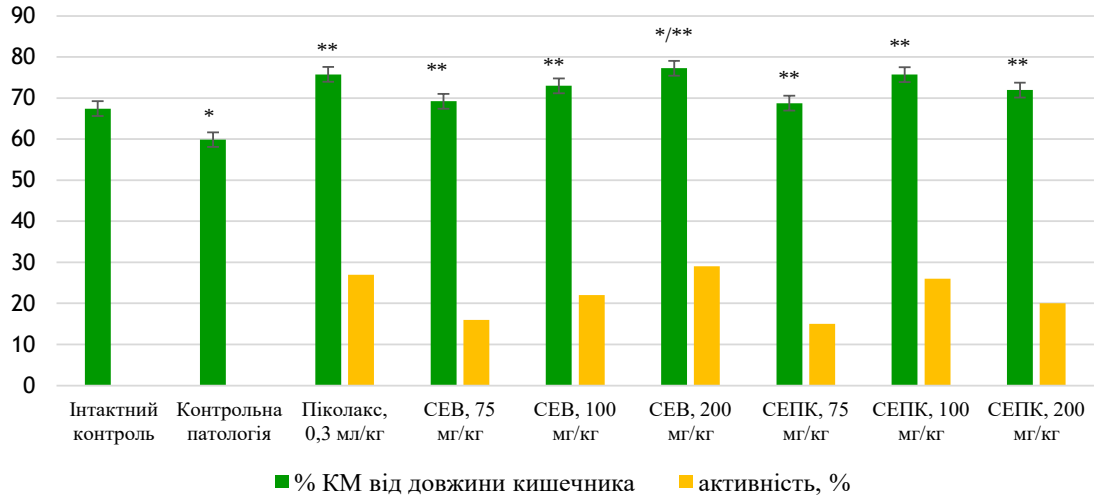


Рис. 2. Вплив екстрактів СЕВ та СЕПК на швидкість проходження контрастної маси по кишечнику мишей на тлі порушення його перистальтики барію хлоридом.

Примітка. * - статистично значущі відмінності від ІК, $p \leq 0,05$; ** - статистично значущі відмінності від КП, $p \leq 0,05$.

Доведений послаблювальний ефект досліджуваних екстрактів, ймовірно, пов'язаний з наявністю у хімічному складі СЕВ гомополісахаридів (59 %) та СЕПК гетерополісахаридів (61 %) (L. Dandan et al., 2017).

Подальші скринінгові дослідження виявили найбільш активний екстракт СЕВ за гепатопротекторною активністю та була визначена його умовно ефективна доза, що складала 200 мг/кг. Екстракт СЕПК у дозі 200 мг/кг достовірно до КП ($p \leq 0,05$) знижував активність АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГТП на 18 %, 19 %, 10 % та 11 % відповідно, екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг достовірно до КП ($p \leq 0,05$) знижував активність ензимів на 30 %, 30 %, 31 % та 29 % відповідно (рис. 3). Найбільшу ефективність виявляв екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг, та за своєю ефективністю наближався до ПП «Силібор» у дозі 25 мг/кг,

який достовірно до КП (p≤0,05) знижував активність АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГТП на 27 %, 24 %, 18 % та 17 % відповідно.

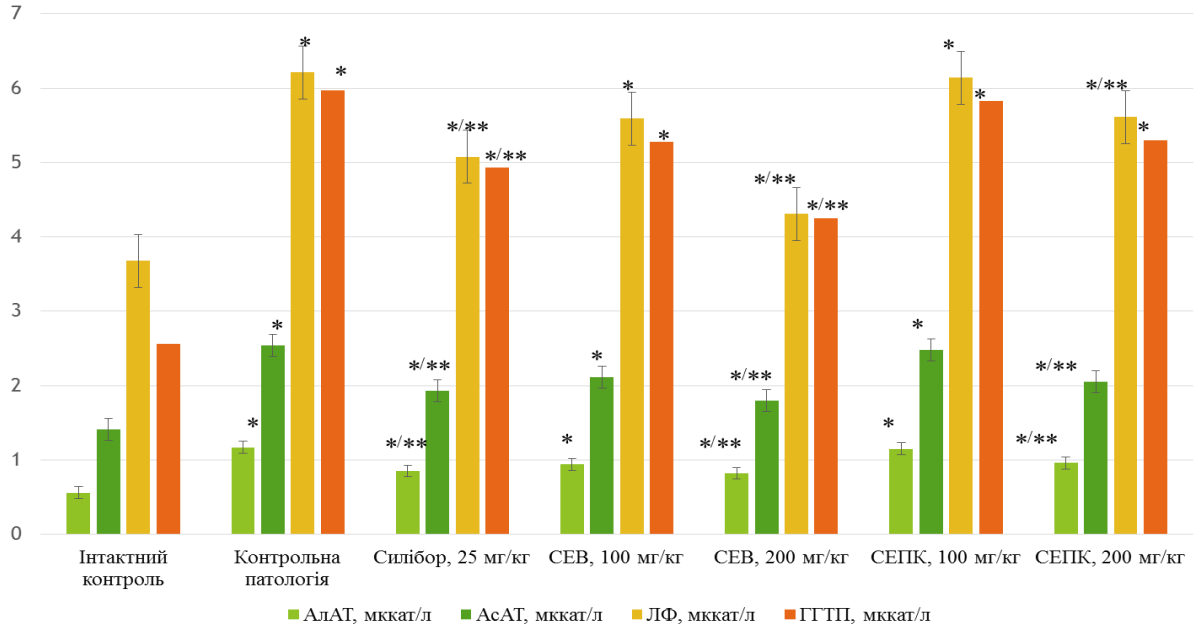


Рис. 3 Вплив екстрактів СЕВ та СЕПК активність АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГТП на тлі алкогольного ураження печінки щурів.

Примітка. * – статистично значущі відмінності від ІК, p≤0,05; ** – статистично значущі відмінності від КП, p≤0,05.

Визначення маркерів ПОЛ та антиоксидантної системи (АОС) гепатоцитів показало, що на тлі алкогольного ураження печінки екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг був найбільш ефективним, знижуючи у гомогенаті печінки вміст ДК на 29 %, ТБК-АП – на 21 %, ГПЛ – на 23 % (рис. 4) та збільшуючи вміст ВГ на 39 % і α-токоферолу на 42 % у порівнянні з КП (p≤0,05) (рис. 5). Виявлений антицитолітичний та антиоксидантний ефекти екстракту СЕВ у дозі 200 мг/кг, ймовірно, пов’язаний з наявністю у його хімічному складі гідроксикоричних кислот (0,27 %) та антоціанів (27 мг/кг) (А. Таттіс та співавт., 2016).

У результаті вивчення впливу екстрактів СЕВ та СЕПК у дозі 200 мг/кг на показники метаболізму білків за умов алкогольного гепатиту у щурів відбувалося достовірне (p≤0,05) зниження вмісту сечовини відносно КП. Виразніше зниження вмісту сечовини відбувалося за дії екстракту СЕВ (23 %), який перевищував дію екстракту СЕПК (14 %) та був на рівні ПП «Силібор» (26 %). При застосуванні екстракту СЕВ у дозі 200 мг/кг достовірно по відношенню до КП (p≤0,05) підвищувався вміст ЗБ у 1,1 разу, що було на рівні дії «Силібору», який підвищував вміст ЗБ у 1,07 разу. Вплив екстракту СЕВ у дозі 200 мг/кг на біосинтез білка, ймовірно, пов’язаний з наявністю у його хімічному складі протеїногенних амінокислот (0,33 %) (J.A. Navid, 2020).

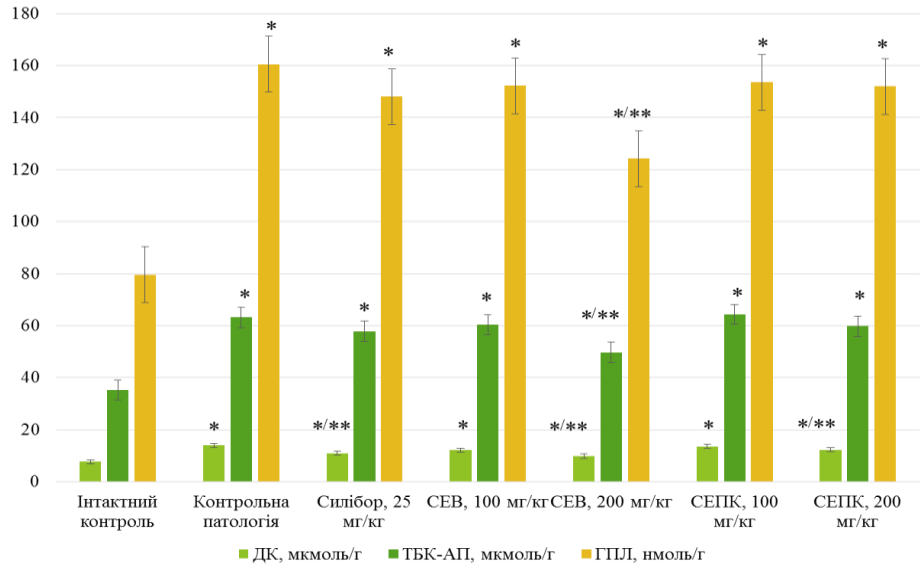


Рис. 4 Вплив екстрактів СЕВ та СЕПК на маркери ПОЛ (ДК, ТБК-АП, ГПЛ) у гомогенаті печінки на тлі алкогольного ураження печінки щурів.

Примітка. * – статистично значущі відмінності від ІК, p≤0,05; ** – статистично значущі відмінності від КП, p≤0,05.

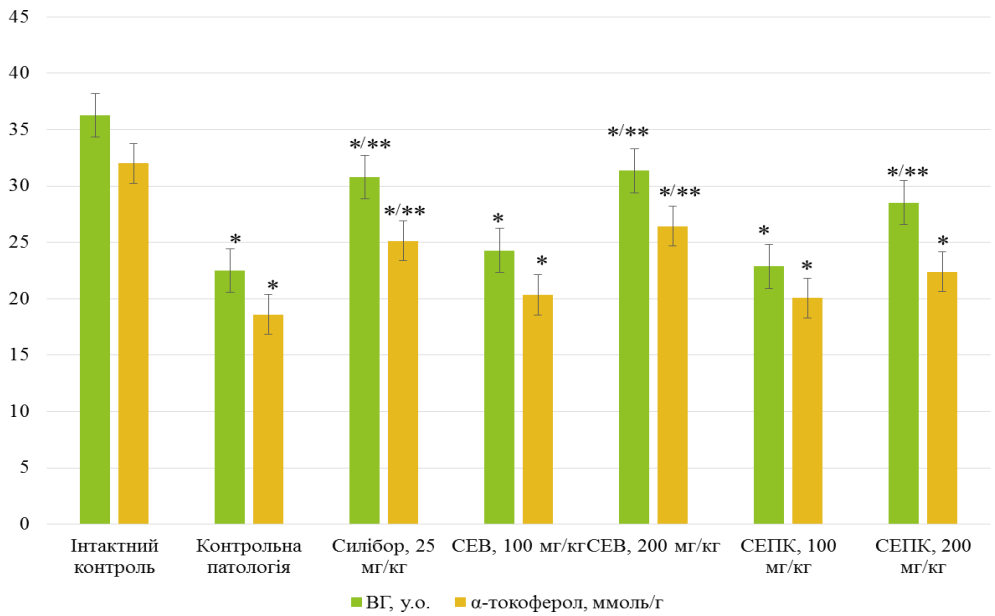
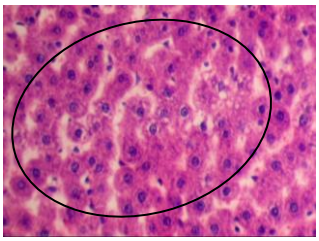


Рис. 5 Вплив екстрактів СЕВ та СЕПК на маркери АОС (ВГ, α-токоферол) у гомогенаті печінки на тлі алкогольного ураження печінки щурів.

Примітка. * – статистично значущі відмінності від ІК, p≤0,05;** – статистично значущі відмінності від КП, p≤0,05.

Гістоморфологічні дослідження на тлі алкогольного гепатиту показали, що при застосуванні екстракту СЕВ у дозі 200 мг/кг відбувалися позитивні зміни стану печінкової паренхіми: гепатоцити містили соковиті ядра, ядерця чіткі, менш виражено анізонуклеоз; вакуолізація клітин виразно зменшена, мала дрібно вогнищевий характер; паренхіма часточок мала звичайний вигляд (рис. 6 *а*). Фарбування суданом показало, що жирові краплі у цитоплазмі гепатоцитів дрібні, мали пиловидний характер (рис. 6 *б*).


а

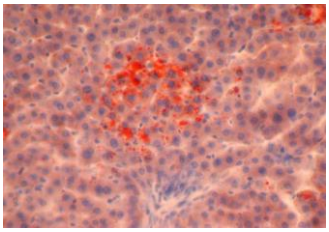
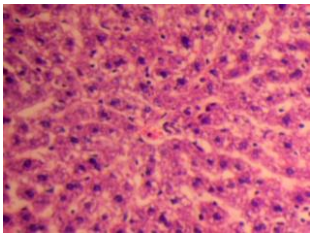

б

Рис. 6 Мікрофотографія препарату тканини печінки щура при алкогольному гепатиті на тлі введення екстракту СЕВ у дозі 200 мг/кг. *Гематоксилін-еозин. х300 (а). Заморожений зріз, судан IV. х250 (б).*


а

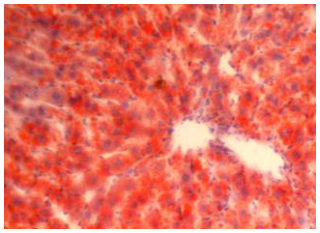
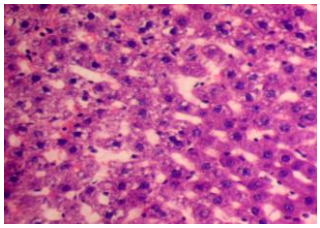

б

Рис. 7 Мікрофотографія препарату тканини печінки щура при алкогольному гепатиті на тлі введення екстракту СЕПК у дозі 200 мг/кг. *Гематоксилін-еозин. х200 (а). Заморожений зріз, судан IV. х200 (б).*

Застосування СЕВ у дозі 200 мг/кг на тлі алкогольного гепатиту перешкоджало розвитку жирової дистрофії печінкової паренхіми, на відміну від введення СЕПК у дозі 200 мг/кг та ПП «Силібор» у дозі 25 мг/кг (рис. 7 *а, б*).


а

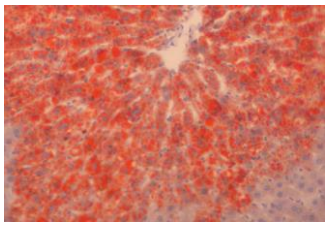

б

Рис. 8 Мікрофотографія препарату тканини печінки щура при алкогольному гепатиті на тлі введення ПП «Силібор» у дозі 25 мг/кг. *Гематоксилін-еозин. х200 (а). Заморожений зріз, судан IV. х200 (б).*

Введення СЕПК у дозі 200 мг/кг візуально не вплинуло на виразність вакуолізації гепатоцитів порівняно з КП , при цьому спостерігалася дифузна вакуолізація гепатоцитів (рис. 8 *а*). Жирові краплі не порушували балковий рисунок та цілісність клітин (рис.8 *б*).

Експериментальні дослідження з вивчення мембраностабілізувальних властивостей найбільш активних екстрактів за умов *in vitro*, показали, що екстракти СЕВ та СЕПК у дозі 200 мг/кг достовірно до ІК ($p \leq 0,05$) зменшували ступінь спонтанного гемолізу на 56 % та 27 % відповідно. Найбільш активний у стабілізації мембран еритроцитів був екстракт СЕВ, який у 2,0 рази знижував ступінь спонтанного гемолізу відносно ІК, при цьому у 1,5 разу перевищуючи мембраностабілізувальну активність екстракту СЕПК, та був на рівні ПП «Силібор» у дозі 25 мг/кг, який знижував ступінь спонтанного гемолізу у 2,2 разу.

Таким чином, у результаті скринінгових досліджень з вивчення послаблювальної та гепатопротекторної активності був відібраний найефективніший екстракт СЕВ, встановлена його ефективна доза 200 мг/кг, та який умовно названий «Прунофіт».

Вивчення ліпотропних властивостей екстракту «Прунофіт» показало, що за умов підгострого алкогольного гепатиту у тканині печінки достовірно зростав вміст ЗЛ на 41 % за рахунок підвищення вмісту ХР, ТГ та ВЖК на 47 %, 43 % та 43 %, відповідно до ІК, а також достовірно до ІК зменшувався вміст ЗФЛ у гепатоцитах на 57 % (рис 9). У сироватці крові щурів на тлі патології спостерігалося збільшення вмісту ЗЛ, ХР, ТГ та ВЖК на 39 %, 34 %, 47 % та 50 % відповідно, а вміст ЗФЛ знижувався на 50 %. При застосуванні екстракту «Прунофіт» відбувалося достовірне до КП зменшення вмісту у гомогенаті печінки ЗЛ, ХР, ТГ, ВЖК на 28 %, 7 %, 27 %, 38 % відповідно, та збільшення вмісту ЗФЛ на 37 % (рис. 9). У сироватці крові відбувалися аналогічні зміни: «Прунофіт» достовірно до КП знижував вміст ЗЛ на 28 %, ХР на 42 %, ТГ на 8 % та ВЖК на 47 %, а вміст ЗФЛ збільшував на 30 %.

При введенні референс-препарату «Метіонін» у дозі 155 мг/кг знижувався вміст ЗЛ, ХР, ТГ, ВЖК у печінці на 27 %, 5 %, 26 %, 22 % відповідно, та збільшувався вміст ЗФЛ на 38 % відносно до КП (рис. 9). ПП приводив до аналогічних змін показників у сироватці крові: зменшення вмісту ЗЛ, ХР, ТГ, ВЖК на 37 %, 34 %, 28 %, 49 % відповідно, та збільшення вмісту ЗФЛ на 23 % відносно КП. За здатністю гальмувати жирову інфільтрацію печінки екстракт «Прунофіт» був на рівні ПП «Метіонін».

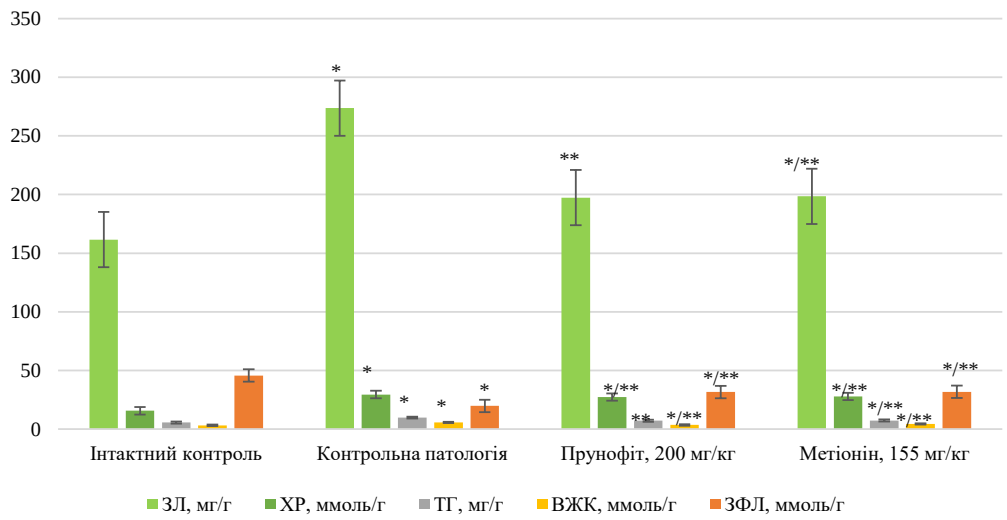


Рис. 9 Вплив екстракту «Прунофіт» на показники метаболізму ліпідів у гомогенаті печінки на тлі алкогольного ураження печінки.

Примітка. * – статистично значущі відмінності від ІК, $p \leq 0,05$;** – статистично значущі відмінності від КП, $p \leq 0,05$.

Вивчення протизапальних властивостей екстракту «Прунофіт» на моделі карагенінового набряку кінцівки щурів показало помірну антиексудативну дію (27 %), яка була на рівні «Силібору» (28 %) та поступалася «Ортофену» (56 %). На моделі зимозанового набряку кінцівки щурів спостерігалася аналогічна антиексудативна дія екстракту «Прунофіт», який зменшував набряк на 27 %, був на рівні «Силібору» (29 %) та поступався «Кверцетину» (37 %). На моделі формалінового набряку

кінцівки мишей екстракт «Прунофіт» виявляв антиексудативний ефект (29 %), який був на рівні «Силібору» (26 %) та поступався «Ортофену» (64 %). Протизапальна дія екстракту «Прунофіт», ймовірно, пов'язана з пригніченням вивільнення біогенних амінів, ЛТ та ЦОГ, що обумовлено наявністю у його хімічному складі суми фенольних сполук (0,42 %) (В.Ф. Усенко, 2012).

За результатами проведених мікробіологічних досліджень встановлено, що екстракт «Прунофіт» не виявляв антибактеріальної активності по відношенню до грампозитивних (*S. aureus, B. subtilis*) і грамнегативних (*E. coli, P. aeruginosa*) бактерій та грибків родини *Candida*. Дослідження з вивчення пребіотичних властивостей екстракту «Прунофіт» показали, що біфідобактерії штаму *Bifidobacterium bifidum №1* показали динаміку росту у МПБ, збільшуючи кількість бактерій (10^{11} КУО/мл) у порівнянні з контролем (10^{10} КУО/мл), $p \leq 0,05$. Застосування екстракту «Прунофіт» призводило до збільшення кількості лактобацил у 1,1 разу у порівнянні з тест-зразком, $p \leq 0,05$. Виявлені пребіотичні властивості екстракту «Прунофіт», ймовірно, пов’язані з наявністю у його хімічному складі органічних кислот (1,92 %) та гомополісахаридів (59 %) (K. Ruiz-Mirazo et al., 2014).

Специфічну дію екстракту «Прунофіт» вивчали на моделі коморбідного функціонального запору на тлі комбінованого алкогольного гепатиту у щурів. Введення «Лопераміду гідрохлориду» у дозі 3 мг/кг протягом 5 діб призводило до порушень функціонування ШКТ у групах тварин НК та КП. Спостерігалися функціональні запори, що відображалося у зменшенні кількості дефекацій за добу за рахунок пригнічення моторики кишечника, відсоткової маси води у фекальних полюсах, абсорбції і підвищення секреції води у кишковій порожнині (табл. 1).

Таблиця 1

Параметри добового випорожнення експериментальних тварин з підгострим алкогольним гепатитом на тлі лоперамід-індукованого запору на 5 добу експерименту при застосуванні екстракту «Прунофіт» та препаратів РГ

Група тварин	Кількість фекальних болюсів, у.о.	Волога маса фекалій, г	Суха маса фекалій, г	% води
Інтактний контроль	32,1±3,2	6,51±0,64	3,98±0,44	39,50±2,27
Негативний контроль	21,5±2,6*	4,48±0,29*	3,31±0,21	25,93±1,31*
Контрольна патологія	18,5±2,3*	5,01±0,35	3,70±0,29	26,43±1,48*
Прунофіт, 200 мг/кг	29,8±3,5*/**/#/##	5,84±0,58*/**/#/##	3,88±0,43	33,00±2,67*/**/#/##
Силібор 25 мг/кг + Сенадексин 14 мг/кг	40,9±4,0**/#	13,69±1,38*/**/#	4,43±0,51	67,61±1,28*/**/#

Примітка. *– статистично значущі відмінності від ІК, $p \leq 0,05$; ** – статистично значущі відмінності від НК, $p \leq 0,05$; # – статистично значущі відмінності від КП, $p \leq 0,05$; ## – статистично значущі відмінності від РГ, $p \leq 0,05$.

На тлі введення екстракту «Прунофіт» спостерігався послаблювальний ефект без провокування секреторної діареї (кількість фекальних болюсів 30 у.о. проти КП – 18

у.о., p≤0,05). Після застосування екстракту «Прунофіту» досліджувані параметри випорожнення вірогідно не відрізнялися від показників ІК (табл. 1). У РГ введення тваринам референс-препаратів «Силібору» та «Сенадексину» сприяло виразній зміні параметрів випорожнення (кількість фекальних болюсів – 41 у.о.), що підтверджує виразний проносний ефект «Сенадексину». При застосуванні препаратів РГ збільшувалася кількість дефекацій та загальна середня маса фекальних болюсів (за рахунок збільшення вмісту рідини) у порівнянні з тваринами груп НК та КП. Введення екстракту «Прунофіт» супроводжувалося достовірним зниженням показника відсотка води у болюсах у 2,1 разу відносно РГ, p≤0,05. При застосуванні препаратів РГ відсоток води збільшувався у 2,6 разу відносно до НК, p≤0,05 (табл. 1). Калові маси у тварин РГ були погано сформовані та важко розділялися, що вказувало на розвиток секреторної діареї. Застосування «Прунофіту» впродовж усього досліду сприяло нормалізації показників моторики кишечника, які статистично не відрізнялися від показників ІК. Екстракт «Прунофіт» виявив м'який послаблювальний ефект (68 % проти КП – 50 %) переважно через стимуляцію моторики кишечника, достовірно збільшуючи показник відстані, що пройшла контрастна маса у 1,3 разу по відношенню до НК (p≤0,05), при цьому достовірно перевищуючи ефект препаратів РГ у 1,1 разу по відношенню до НК, КП та РГ, p≤0,05 (табл. 2).

Таблиця 2

Параметри моторики кишечника у експериментальних тварин з підгострим алкогольним ураженням печінки на тлі лоперамід-індукованого запору за 30 хв при використанні екстракту «Прунофіт» та препаратів РГ

Група тварин	Загальна довжина тонкого кишечника, см	Відстань, що пройшла контрастна маса, см	Показник відносної відстані, що пройшла контрастна маса, %	Кількість фекальних болюсів у товстій кишці, у.о.
Інтактний контроль	102,34±2,87	71,41±3,48	69,70±2,66	4,00±0,60
Негативний контроль	100,35±2,95	54,66±2,41*	54,41±1,50*	6,63±0,60*
Контрольна патологія	104,25±3,82	50,25±2,15*	48,33±1,57*	5,88±0,58*
Прунофіт, 200 мг/кг	100,63±2,95	68,51±4,32**/#/##	67,91±3,33**/#	3,63±0,50**/#/##
Силібор 25 мг/кг + Сенадексин 14 мг/кг	103,50±2,93	63,65±3,27**/#	61,58±2,84*/**/#	1,88±0,40*/**/#

Примітка. * – статистично значущі відмінності від ІК, p≤0,05; ** – статистично значущі відмінності від НК, p≤0,05; # – статистично значущі відмінності від КП, p≤0,05; ## – статистично значущі відмінності від РГ, p≤0,05.

Комбінована терапія «Силібором» та «Сенадексином» сприяла покращенню моторики ШКТ, але при цьому був зареєстрований менший середній показник відносної відстані проходження контрастної маси через тонкий кишечник (61 %), ніж в ІК (69 %) (табл. 2). Послаблювальний ефект цієї терапії характеризувався збільшенням секреції та зменшенням реабсорбції рідини у товстому кишечнику. Таким чином, секреторна діарея, викликана «Сенадексином», компенсувала запори. На це вказувало

достовірне ($p \leq 0,05$) зменшення кількості фекальних болюсів у просвіті товстого кишечника, навіть у порівнянні з ІК (2,0 у.о. проти ІК – 4,0 у.о., $p \leq 0,05$) (табл. 2).

Застосування препаратів РГ та екстракту «Прунофіт» достовірно ($p \leq 0,05$) сприяло покращенню функціонального стану печінки через позитивні зміни вмісту маркерів ураження печінки у сироватці крові. Гепатопротекторний ефект екстракту «Прунофіт» був більш виразний, ніж у РГ, знижуючи у 1,7 разу активність АлАТ та у 1,4 разу активність ЛФ у порівнянні з РГ (зниження у 1,4 та 1,2 разу відповідно), $p \leq 0,05$. При введенні екстракту «Прунофіт» відбувалося достовірне ($p \leq 0,05$) зниження вмісту сечовини (36 %) у порівнянні з КП, що перевищувало дію препаратів РГ (22 %). Екстракт «Прунофіт» достовірно ($p \leq 0,05$) підвищував вміст ЗБ у 1,2 разу та був на рівні дії препаратів РГ, які підвищували вміст ЗБ у 1,1 разу у порівнянні з КП.

Таким чином, результати експериментальних досліджень з вивчення фармакологічних властивостей екстрактів, одержаних з плодів сливи домашньої підтверджують виразну послаблювальну дію, помірну гепатопроректорну, мембраносталілізувальну, антиоксидантну, протизапальну та пребіотичну активності. Найактивніший серед вивчених фітооб’єктів, екстракт «Прунофіт» може були рекомендований, як перспективний лікувальний засіб для фармакокорекції коморбідних станів у гастроентерології, пов’язаних із застійними явищами у кишечнику з функціональними розладами печінки.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуальної наукової задачі, що визначається експериментально-теоретичним обґрунтуванням доцільності та ефективності застосування екстракту «Прунофіт», отриманого з плодів сливи домашньої, що містить волокна клітковини у комплексній фармакотерапії запорів різної етіології, як послаблювального, пребіотичного та нормалізуючого функціональний стан печінки засобу. Розширено уявлення про фармакологічні властивості екстракту «Прунофіт» з плодів сливи домашньої.

1. За результатами вивчення гострої токсичності при внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному введенні щурам чотирьох екстрактів з плодів сливи домашньої (ЕС-1; ЕС-2; СЕВ; СЕПК) встановлено, що за класифікацією К.К. Сидорова вони віднесені до IV класу токсичності – «відносно нешкідливі речовини».
2. При вивченні послаблювальної дії чотирьох екстрактів з плодів сливи домашньої (ЕС-1; ЕС-2; СЕВ; СЕПК) за здатністю впливати на перистальтику кишечника мишей експериментально обґрунтовано високу послаблювальну активність на моделі лоперамід-індукованого запору екстракту СЕВ у дозі 75 мг/кг (26 %) та екстракту СЕПК у дозі 50 мг/кг (22 %), що перевищила активність референс-препарату «Піколакс» у дозі 0,3 мл/кг (18 %); та на моделі порушення перистальтики кишечника барію хлоридом – активність екстракту СЕВ у дозі 200 мг/кг (29 %), перевищувала максимальну активність екстракту СЕПК у дозі 100 мг/кг (26 %) та «Піколаксу» у дозі 0,3 мл/кг (27 %).

3. На моделі алкогольного ураження печінки при вивченні гепатопротекторної дії екстрактів СЕВ та СЕПК встановлено, що більшу ефективність за даними біохімічних та морфологічних досліджень виявляв екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг. Екстракт СЕВ порівняно з тваринами групи контрольної патології достовірно знижував активність показників АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП та сечовини на 30 %, 29 %, 31 %, 29 % та на 23 %, достовірно підвищував вміст ЗБ, зменшував вміст ДК, ТБК-АП, ГПЛ – на 29 %, 21 % та 23 % відповідно та достовірно збільшував вміст показників антиоксидантної системи – ВГ та α-токоферолу на 39 % та 42 % відповідно. За досліджуваними показниками (АлАТ, ГГТП, ДК, ТБК-АП, ГПЛ, ВГ, α-токоферол) екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг не поступався референс-препарату «Силібору» у дозі 25 мг/кг.

4. На моделі спонтанного гемолізу за рівнем стабілізації мембран еритроцитів екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг вірогідно перевищував активність екстракту СЕПК (у 2,1 разу) та за виразністю мембраностабілізувального ефекту (56 %) не поступався активності референс-препарату «Силібор» (61 %) у дозі 25 мг/кг. Для подальших досліджень був відібраний більш ефективний за послаблювальною та гепатопротекторною активністю екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг, що отримав умовну назву «Прунофіт».

5. У результаті вивчення ліпотропних властивостей екстракту «Прунофіт» на тлі алкогольного ураження печінки спостерігалося зменшення виразності процесів ліполізу, жирового гепатозу, проявів гіперліпідемії, яке відбувалося за рахунок зниження вмісту ЗЛ, ХР, ТГ та ВЖК у гомогенаті печінки щурів на 27,9 %, 7,2 %, 27,5 % та 38 % відповідно, й сироватці крові щурів - на 28 %, 42,2 %, 8,1 %, 47,1 % відповідно у порівнянні з КП. На тлі модельної патології екстракт «Прунофіт» виявляв тенденцію до збільшення вмісту ЗФЛ у гомогенаті печінки на 37,3 % та у сироватці крові на 30,2 % відносно КП. За здатністю гальмувати жирову інфільтрацію печінки екстракт «Прунофіт» був на рівні препарату порівняння «Метіонін».

6. На моделях гострого ексудативного запалення, викликаного введенням флогогенів карагеніну, зимозану та формаліну, екстракт «Прунофіт» виявляв помірну протизапальну активність (27 %, 30 %, 29 %) на рівні «Силібору» (28 %, 29 %, 26 %), проте на моделях карагенінового і формалінового набряку поступався активності референс-препарату «Ортофен» (56 % та 64 % відповідно), а на моделі зимозанового набряку – активності препарату порівняння «Кверцетин» (37 %). Механізм протизапальної дії екстракту «Прунофіт», ймовірно, пов’язаний з пригніченням вивільнення біогенних амінів, лейкотрієнів та активності циклооксигенази.

7. Доведено, що екстракт «Прунофіт» не виявляє антимікробної активності до референтних культур *S.aureus, E.coli, B.subtilis, P.aeruginosa, C.albicans*, проте має здатність нормалізувати мікрофлору кишечника завдяки своїм пребіотичним властивостям, що за умов *in vitro* підтверджено вірогідним збільшенням росту та накопиченням біомаси біфідобактерій (КУО 10^{11} проти контролю 10^{10}) та лактобактерій (КУО 6,2 млрд. проти контролю 5,9 млрд.).

8. На моделі лоперамід-індукованого запору підтверджено помірний (м’який) послаблювальний ефект екстракту «Прунофіт» без провокування секреторної діареї на відміну від референс-препарату «Сенадексин», про що свідчить достовірне

збільшення відстані, що пройшла контрастна маса у 1,3 разу, та зниження кількості фекальних болюсів у товстій кишці у 1,8 разу відносно НК. Послаблювальна дія екстракту «Прунофіт» реалізується головним чином через посилення моторики кишечника. Гепатопротекторна дія «Прунофіту» реалізується через протеїнсинтезуючі (підвищення вмісту ЗБ у 1,2 разу), детоксикуючі (зниження вмісту сечовини у 1,6 разу), антицитолітичні (зниження активності АлАТ у 1,7 разу) та жовчосекреторні (зниження активності ЛФ у 1,4 разу) властивості.

9. Екстракт «Прунофіт» може стати перспективною альтернативою сумісного застосування лікарських засобів з гепатопротекторними та послаблювальними ефектами, що дозволить уникнути поліпрагмазії при терапії коморбідних станів у гастроентерології, пов'язаних з запорами різної етіології та функціональними розладами печінки.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сенюк І. В., Башар Джабар Аль-Сахлані, Ленчик Л. В. Вивчення послаблюючої активності різних субстанцій, одержаних з плодів сливи домашньої Prunus domestica. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 5 (52). С. 21–25. (*Особистий внесок: участь у плануванні та розробці протоколу, проведення дослідів, аналіз та обробка даних, їх узагальнення та написання статті*).

2. Upyr T., Shahm Basim Mohammed, Bashar Al-Jabbar Ali Sahlani, Lenchyk L., Senyuk I., Kyslychenko V. Phytochemical and pharmacological study of polysaccharide complexes of prunus domestica fruit. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2018. Vol. 13, № 3. P. 32–37. (*Особистий внесок: участь у проведенні досліджень, аналізі та узагальненні результатів*).

3. Сенюк І. В., Башар Джабар Аль Сахлані, Мохаммед Шахм Басім Вивчення гепатопротекторної дії екстрактів із плодів сливи домашньої. *Фармацевтичний часопис.* 2018. № 4 (48). С. 57–61. (*Особистий внесок: участь у розробці протоколу, проведення дослідів, аналіз та обробка даних, участь в їх узагальненні, написання статті*).

4. Filimonova N., Bashar Jabbar Ali Sahlanee, Senyuk I., Kononenko A. Microbiological study of a perspective hepatoprotective agent based on dry extract from *Prunus domestica* fruits. *«EUREKA: Health Sciences»*. 2019. Vol. 20, № 2. P. 47–52. (*Особистий внесок: розробка протоколу та виконання експерименту, аналіз та узагальнення результатів*).

5. Сенюк І. В., Брюханова Т. О., Башар Джабар Аль Сахлані. Етіопатогенез хронічного запору та основні шляхи фармакологічної корекції. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. Т.13, №1. С. 11–18. (*Особистий внесок: приймав участь в узагальненні літературних джерел та підготовці статті до друку*).

6. Bashar Jabbar Ali Sahlanee, Senyuk I. V. Investigation of membrane-stabilizing action of extracts from Prunus domestica fruits. *Pharmacology and toxicology*. 2019. Vol. 13, № 1. С. 71–74. (*Особистий внесок: розробка протоколу та проведення досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті*).

7. Сенюк І. В., Башар Джабар Алі Аль-Сахлані. Вивчення антиексудативної активності сухого екстракту з плодів Сливи домашньої. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 2 (59). С. 55–59. (*Особистий внесок: участь у розробці протоколу, проведення*

дослідів, аналіз та обробка даних, участь в їх узагальненні, написання статті).

8. Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee, Litkin D. V., Senyuk I. V. Investigation of the pharmacological action of the dry extract from Plum fruits on the model of comorbidity functional constipation on combined alcoholic liver damage in rats. *Clinical Pharmacy*. 2019. Vol. 23, № 2. С. 6–14. (*Особистий внесок: проведення експерименту, обробка даних, участь в їх узагальненні, написання статті*).

9. Senyuk I. V., Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee, Kononenko A. G. Study of anti-excudative activity of *«Prunofit»* extract obtained from prunus domestica fruits on the models of carrageenan and formaline-induced paw edema in experimental animals. *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 4. С. 29–33. (*Особистий внесок: проведення фармакологічного експерименту, обробка даних, участь в їх узагальненні, написання статті*).

10. Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee, Senyuk I. V., Lenchyk L. V, Upyr T. V. The study of influence of the extracts obtained from Prunus domestica fruits on lipid peroxydation and antioxidant system indicators in liver. *Фармацевтичний журнал*. 2019. Т. 74, № 6. С. 85–93. (*Особистий внесок: проведення дослідів, обробка даних, їх узагальнення та написання статті).*

11. Senyuk I. V., Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee, Shovkova O. V. Pathophysiological association of a functional constipation and metabolic disorders. Perspectives on the pharmacocorrection of digestive system disorders by plant fibers as an example of the use of European plum (Prunus domestica). *Здоров'я суспільства*. 2019. Т. 8, № 4. С. 124–132. (*Особистий внесок: участь в узагальненні літературних джерел та підготовці статті до друку*).

12. Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee, Koshova O. Yu., Senyuk I. V. The influence of extracts from Prunus domestica on disorders of intestinal peristalsis induced by barium chloride action in mice. *Фармацевтичний часопис.* 2019. № 4. С. 78–84. (*Особистий внесок: проведення фармакологічного експерименту, обробка даних, участь в їх узагальненні, написання статті*).

13. Спосіб одержання засобу з послаблюючою активністю з плодів сливи домашньої: пат. 118457 на корисну модель Україна. № u 2017 01747 / А. М. Комісаренко, Т. В. Упир, І. В. Сенюк, Башар Джабар Алі-Сахлані, Мохаммед Шахм Басім, Л. В. Ленчик; заявл. 23.02.2017; опубл. 10.08.2017. Бюл. № 15. 3 с. (*Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, участь у розробці протоколу дослідів, їх виконання, аналіз даних*).

14. Спосіб одержання водорозчинного полісахаридного комплексу з послаблюючою активністю з плодів сливи домашньої: пат. 119032 на корисну модель Україна. № u 2017 02105 / А. М. Комісаренко, Т. В. Упир, І. В. Сенюк, Башар Джабар Алі-Сахлані, Мохаммед Шахм Басім, Л. В. Ленчик; заявл. 06.03.2017; опубл. 11.09.2017. Бюл. № 17. 3 с. (*Особистий внесок: участь у виконанні патентного пошуку, проведенні експериментів, аналізі результатів, оформлення заявки*).

15. Спосіб одержання водорозчинного полісахаридного комплексу з послаблюючою активністю з плодів сливи домашньої: пат. 118602 на винахід Україна. № a 2017 021171 / А. М. Комісаренко, Т.В. Упир, І. В. Сенюк, Башар Джабар Алі-Сахлані, Мохаммед Шахм Басім, Л. В. Ленчик; заявл. 06.03.2017; опубл. 11.02.2019. Бюл. № 3. 3 с. (*Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, участь у розробці протоколу дослідів, їх виконання, аналіз даних*).

16. Башар Джабар Али-Сахлани. Влияние экстрактов, полученных из сливы домашней на перистальтику кишечника. *Наука и медицина: современный взгляд молодежи:* сборник IV междунар. науч.–практ. конф. студентов и молодых ученых, Алматы, 20–21 апр. 2017 г. Алматы : 2017. С. 211–212.
17. Сенюк І. В., Башар Джаббар Алі-Сахлані. Дослідження впливу сухого екстракту та полісахаридного комплексу плодів сливи на гістоструктуру печінки щурів в умовах етанолової інтоксикації. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція:* тези доповідей І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 204.
18. Kravchenko V. M., Bashar Jabbar Ali Sahlani, Senyuk I. V. Investigation of acute toxicity of plum home fruit extracts. *Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine:* International scientific and practical conference, Wloclawek, Dec. 21–22, 2018. Wloclawek : Cuiavian University in Wloclawek, 2018. P. 109–112.
19. Сенюк І. В., Башар Джабар Аль Сахлані. Вивчення мембраностабілізувальної активності екстрактів сливи домашньої в умовах in vitro. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали III міжнар. наук.–практ. конф., м. Харків, 14–15 берез. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 237–238.
20. Башар Джабар Аль Сахлані, Лахдар Таха Яссін. Вивчення антимікробної та пребіотичної активності екстракту плодів сливи домашньої. *Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів:* матеріали міжвуз. наук.–практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю, м. Харків, 5–6 квіт. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 25.
21. Bashar Jabbar Ali Sahlanee, Hassani Taha. Influence of extract from prunus domestica fruits on the functional state of the intestine in rats with alcohol liver damage. *Topical issues of new medicines development:* матеріали XXVI міжнар. наук.–практ. конф. мол. уч. та студ., м. Харків 10–12 квіт. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 206–207.
22. Башар Джабар Аль Сахлані. Вивчення протизапальної активності сухого екстракту з плодів сливи домашньої, що містить волокна клітковини. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.:* матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Одеса, 19–20 квіт. 2019 р. Одеса : ГО «Південна фундація медицини», 2019. С. 7–9.
23. Башар Джабар Аль Сахлані, Кошова О. Ю., Сенюк І. В. Вивчення послаблювальної активності екстрактів, одержаних з шкірки плодів сливи домашньої. *Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук:* матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 15–17 лист. 2019 р. Одеса : ГО «Південна фундація медицини», 2019. С. 6–10.
24. Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee, Senyuk I. V., Shovkova O. V. Study of the antioxidant properties of the extracts obtained from the skin of a prunus domestica fruits. *Topical issues in pharmacy and medical sciences:* the 2nd International scientific and practical conference, Tokyo, Nov. 18–19, 2019. Tokyo : CPN Publishing Group, 2019. P. 94–97.
25. Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee, Shovkova O. V., Senyuk I. V. The influence of extract from the rind of fruit prunus domestica containing fiber («Prunofit») on the characteristics of the cholestasis. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція:* тези доповідей II наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21 лист. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 20.

26. Senyuk I. V., Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee, Kononenko A. G.The influence of extract from Prunus domestica fruits containing fibers («Prunofit») on pro-inflammattory processes caused by different phlogens in conditions of the model pathology. *Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках*: матеріали збірника тез наукових робіт міжнар. наук.-практ. конф. м. Київ, 6-7 грудня 2019 р. Київ : «Київський медичний науковий центр», 2019. С. 57–61.
27. Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee, Kravchenko V. M., Shovkova O. V., Senyuk I. V. Study of lipotropic action of extract from European plum «Prunofit» on model of alcoholic hepatitis. *Dynamics of the development of world science*: abstracts of the 4th International scientific and practical conference.Vancouver, Dec. 18-20, 2019. Vancouver : Perfect Publishing, 2019. P. 383–391.
28. Senyuk I. V., Shovkova O. V., Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee. The modern concept of pharmacocorection of the functional constipation. *Medicine under the modern conditions of integration development of European countries*: International scientific and practical conference. Lublin, Dec. 27–28, 2019. Lublin : Izdevnieciba «Baltija Publishing», 2019. P. 180–188.

АНОТАЦІЯ

Башар Джабар Алі Аль-Сахлані. Фармакологічна активність екстрактів, отриманих з Сливи домашньої. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 «Фармакологія». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертація присвячена вивченню фармакологічних властивостей екстрактів, отриманих з плодів сливи домашньої для одержання перспективного послаблювального засобу з помірними гепатопротекторними властивостями.

Встановлено, що екстракти з плодів сливи домашньої виявляють виразну послаблювальну та помірну гепатопротекторну дію. Результати вивчення гострої токсичності досліджуваних фітооб’єктів показали IV клас «відносно нетоксичної речовини» за класифікацією К.К. Сидорова. Серед екстрактів з плодів сливи домашньої був відібраний найактивніший екстракт за послаблювальною та гепатопротекторною активністю – екстракт, що містить волокна клітковини та умовно названий «Прунофіт». Експериментальними дослідженнями доведено, що екстракт «Прунофіт» виявляє помірні мембраностабілізувальні, ліпотропні, протизапальні та пребіотичні властивості.

Дослідження специфічної фармакологічної дії екстракту «Прунофіт» на моделі коморбідного функціонального запору на тлі комбінованого алкогольного ураження печінки у щурів показали, що «Прунофіт» виявляв позитивну динаміку при лікуванні запорів на тлі підгострого ураження печінки та не поступалися, а у деяких випадках перевершував ефекти від комплексного лікування лікарськими препаратами «Силібором» та «Сенадексином». Екстракт «Прунофіт» на відміну від «Сенадексину» не викликав у тварин ознак діареї, що може стати вигідною рисою даного засобу при подальшому клінічному застосуванні. Даний засіб продемонстрував, що може стати перспективною альтернативною заміною сумісного застосування лікарських засобів

з гепатопротекторними та послаблювальними ефектами, що дозволить уникнути поліпрагмазії при терапії коморбідних станів у гастроентерології, пов'язаних з запорами різної етіології та функціональними розладами печінки.

Ключові слова: кишечник, печінка, коморбідний функціональний запор, алкогольний гепатит, послаблювальні властивості, гепатопротекторна активність, моторика кишечнику, маркерні показники печінки, пребіотики, плоди сливи домашньої.

АННОТАЦИЯ

Башар Джабар Али Аль-Сахлани. Фармакологическая активность экстрактов, полученных из Сливы домашней. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 «Фармакология». – Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2020.

Диссертация посвящена изучению фармакологических свойств экстрактов, полученных из плодов сливы домашней для получения перспективного гепатопротекторного средства с умеренными слабительными свойствами.

Установлено, что экстракты с плодов сливы домашней проявляют выраженное слабительное и умеренное гепатопротекторное действие. В результате изучения острой токсичности исследуемых фитообъектов установлен класс IV «относительно нетоксические вещества» за классификацией К.К. Сидорова. Среди экстрактов с плодов сливы домашней был отобран самый активный экстракт по слабительной и гепатопротекторной активностью - экстракт, который содержит волокна клетчатки и условно назван «Прунофит».

Экспериментальными исследованиями доказано, что экстракт «Прунофит» в дозе 200 мг/кг обладает умеренными мембраностабилизирующими, липотропными противовоспалительными и пребиотическими свойствами.

Исследования специфического фармакологического действия экстракта «Прунофит» на модели коморбидного функционального запора на фоне комбинированного алкогольного поражения печени у крыс показали, что «Прунофит» проявлял положительную динамику при лечении запоров на фоне подострого поражения печени и не уступал, а в некоторых случаях превышал эффекты от комплексного лечения лекарственными препаратами «Силибором» и «Сенадексином». «Прунофит» в отличие от «Сенадексина» не вызывал у животных признаков диареи, что может стать выгодной характеристикой данного средства при дальнейшем клиническом применении. Данное средство продемонстрировало, что может стать перспективной альтернативной заменой совместного применения лекарственных средств с гепатопротекторными и слабительными эффектами, что позволит избежать полипрагмазии при терапии коморбидных состояний в гастроэнтерологии, связанных с запорами различной этиологии и функциональными расстройствами печени.

Ключевые слова: кишечник, печень, коморбидный функциональный запор, алкогольный гепатит, слабительные свойства, гепатопротекторная активность, моторика кишечника, маркерные показатели печени, пребиотики, плоды сливы домашней.

SUMMARY

Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee. Pharmacological activity of extracts from the *Prunus Domestica*. – On the rights of the manuscript.

The thesis for a candidate of pharmaceutical sciences degree (PhD) in speciality 14.03.05 «Pharmacology». – National University of Pharmacy, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The dissertation is devoted to the study of pharmacological properties of extracts obtained from the fruits of *Prunus domestica* to get a potential hepatoprotective agent with moderate laxative properties.

In the study of acute toxicity of extracts PE-1, PE-2, PEPC and PEF from *Prunus domestica* fruits by intragastric and intraperitoneal administration to mice and rats, it was found that the median lethal doses (LD_{50}) of all studied extracts exceed 5000 mg/kg, which allows them to be classify to IV toxicity class «relatively harmless substances» in accordance with the classification of K.K. Sidorov.

The results of pharmacological screening revealed the presence of laxative and hepatoprotective properties in the PEF and PEPC extracts. The studied extracts had moderate laxative effect on the model of loperamide-induced constipation (26 % and 20 %, respectively, compared with IC). PEF extract showed the highest laxative activity at a dose of 200 mg/kg (29 %), which exceeded the maximum activity of PEPC extract, which was observed at a dose of 100 mg/kg (26 %) and «Picolax» at a dose of 0.3 ml/kg (27 %).

The data of experimental study of the hepatoprotective activity showed that the PEF extract decreased the activity of cytolytic enzymes ALT, AST, AP and GGTP by 1.4 times compared with CP. Determination of AOS markers in hepatocytes showed that on the model of alcoholic liver damage PEF extract at a dose of 200 mg/kg reduced the content of DC in the liver homogenate by 29.3 %, TBA-AP – by 21 %, GPL – by 22.6 % and increased HGS by 39.4 %, α-tocopherol by 42 % compared with CP. The detected anticytolytic and antioxidant effects of PEF extract are probably due to presence of hydroxycinnamic acids and anthocyanins in its chemical composition. The PEF extract was determined as the most active according to the results of screening tests by the laxative and hepatoprotective properties. The dose of 200 mg/kg was determined as its optimal effective dose.

Histomorphologic studies of two selected extracts PEPC and PEF from *Prunus domestica* fruits confirmed the advantage of normalizing of liver hepatocytes function by activating regenerative processes in liver tissue. The PEF extract revealed greater normalizing effect. Studies of the membrane stabilizing activity of two extracts from *Prunus domestica* fruits confirmed the maximum activity of PEF extract (56 %) and confirmed its effective dose of 200 mg/kg. This extract was conventionally named «Prunofit». The study of the lipotropic properties of «Prunofit» on the model of alcoholic liver damage showed a decrease in the intensity of lipolysis, hepatic steatosis, manifestations of hyperlipidemia, which occurred in rat liver homogenate and in rat serum. «Prunofit» was at the level of the reference drug «Methionine» in the ability to inhibit fatty infiltration of the liver.

Microbiological studies have shown that «Prunofit» does not show antimicrobial activity against reference cultures of *S. aureus, E. coli, B. subtilis, P. aeruginosa, C. albicans*. But it was revealed the presence of prebiotic properties in «Prunofit», which is accompanied by

an intensification of growth of both bifidobacteria and lactobacilli. The prebiotic effect of «Prunofit» extract is probably due to the presence of organic acids in its chemical composition.

Studies examining the specific pharmacological action of «Prunofit» in a model of comorbid functional constipation combined with alcoholic liver damage in rats have shown that investigated extract has a moderate laxative effect without provoking secretory diarrhea (the number of fecal bolus 29.8 ru versus 18.5 ru in CP). The introduction of «Prunofit» contributed to the normalization of all studied indicators of intestinal motility (fecal bolus, wet fecal mass, dry fecal mass, % of water in feces), which did not differ statistically from similar indicators in the IC group. In this case, according to the obtained experimental data, it is likely that the studied extract has a «soft» laxative effect (68 % versus 50 % in CP) mainly due to improved intestinal motility.

Therefore, the proven pharmacological effects of «Prunofit» were detected in the treatment of constipation combined with acute alcoholic liver damage and exceeded the effects of combined treatment with hepatoprotector «Silybor» and laxative «Senadexin». «Prunofit» in contrast to «Senadexin» did not cause signs of diarrhea in animals, which may be a beneficial feature of this remedy in subsequent clinical use. The studied extract «Prunofit» can be as prospective alternative to treatment with herbal hepatoprotectors in combination with laxatives, which will avoid polypragmatism in the treatment of comorbid conditions in gastroenterology, associated with intestinal congestion and functional disorders of the liver.

Keywords: intestines, liver, comorbid functional constipation, alcoholic hepatitis, laxative properties, hepatoprotective activity, intestinal motility, liver markers, prebiotics, *Prunus domestica* fruits.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОС – антиоксидантна система;
АлАТ – аланінамінотрансфераза;
АсАТ – аспартатамінотрансфераза;
ВГ – відновний глутатіон;
ВЖК – нееретифіковані (вільні) жирні кислоти;
ГГТП – γ-глутамілтранспептидаза;
ГПЛ – гідроперекиси ліпідів;
ДК – дієнові кон’югати;
ДФУ – Державна Фармакопея України;
ЕС-1 – водний екстракт з плодів сливи домашньої;
ЕС-2 – спиртовий екстракт з плодів сливи домашньої;
ЗЛ – загальні ліпіди;
ЗФЛ – загальні фосфоліпіди;
ІК – інтактний контроль;
КП – контрольна патологія;
КУО – колонієутрорюючі одиниці;
ЛЗ – лікарський засіб;
ЛТ – лейкотрієни;
ЛФ – лужна фосфатаза;
МПБ – м’ясо-пептонний бульйон;
НК – негативний контроль;
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;
ПП – препарат порівняння;
СЕВ – сухий екстракт з плодів сливи домашньої, що містить волокна клітковини;
СЕПК – сухий екстракт з плодів сливи домашньої, що містить полісахаридний комплекс;
СПК – синдром подразненого кишечника;
ТБК-АП – активні продукти, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою;
ТГ –триацилгліцероли;
РГ – референтна група (ЛЗ *«Силібор» у дозі 25 мг/кг + «Сенадексин» у дозі 14 мг/кг*);
ХР – холестерол;
ЦОГ – циклооксигеназа.