

УДК [615.015.35:615.254.7]:57.084.1

А. ТАТТИС, І. А. ЗУПАНЕЦЬ, С. К. ШЕБЕКО, І. А. ОТРИШКО, Є. Ф. ГРІНЦОВ

*Національний фармацевтичний університет*

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «АЛЬЦИНАРА» НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ У СУБХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Представлені результати субхронічного впливу препарату «Альцинара» на морфофункціональні показники щурів. Показано, що застосування препарату «Альцинара» за умов вивчення підгострої токсичності не чинить значущих змін на показники масових коефіцієнтів внутрішніх органів, які на кінець дослідження знаходилися в межах фізіологічної норми та на рівні інтактних тварин. Результати морфологічного дослідження внутрішніх органів щурів після щоденного введення дослідного препарату «Альцинара» у дозах 50, 100 та 500 мг/кг протягом 28 днів свідчать про відсутність токсичного впливу з боку даного засобу на морфофункціональний стан серцево-судинної, сечовидільної та гепато-біліарної систем. Отримані результати свідчать про відсутність гепато-, кардіо- та нефротоксичної дії з боку дослідженого препарату і характеризують даний засіб як високо безпечний при тривалому застосуванні навіть у високих дозах.*

*Ключові слова:* препарат; «Альцинара»; токсикологічні властивості; субхронічна токсичність; морфофункціональний стан

### ВСТУП

Актуальною проблемою сучасної медичної та фармацевтичної галузі є виробництво якісних лікарських препаратів рослинного походження для задоволення потреб населення нашої країни. Так, згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) майже 75 % усіх хворих доцільно лікувати препаратами рослинного походження, тому питанням розширення асортименту даних засобів та всебічного їх вивчення на сьогодні приділяється особлива увага [1, 6, 12].

Для наповнення вітчизняного фармацевтичного ринку доступними органопротекторами з політропною фармакологічною дією науковцями ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» було розроблено препарат «Альцинара», що розглядається як потенційний кардіо-, гепато-, нефропротекторний та гіполіпідемічний засіб. Препарат містить у своєму складі екстракт артишоку (ЕА) та порошок часнику. Даний засіб випускається у таблетках, вкритих оболонкою, для перорального застосування і має наступний склад (на 1 таблетку): екстракт артишоку сухий – 100,00 мг; порошок часнику (у перерахунку на аліцин) – 127,77 мг.

Метою даного дослідження стало морфофункціональне вивчення субхронічного впливу препарату «Альцинара» у таблетках для перорального застосування виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

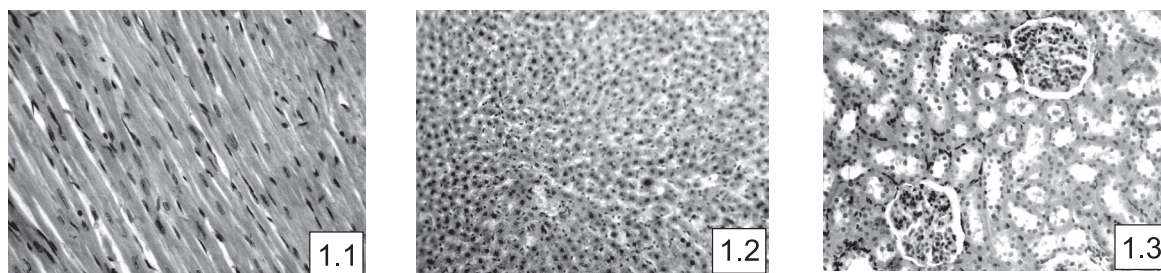
Об'єктом досліджень був обраний препарат «Альцинара», оцінку субхронічного впливу якого було проведено згідно з методичними рекомендаціями з доклінічного вивчення лікарських засобів [4, 9].

Оцінку субхронічного впливу препарату «Альцинара» було проведено при внутрішньошлунковому введенні на 50 білих нелінійних щурах обох статей масою 150-180 г, що були розподілені на 4 дослідні групи: 1 група – інтактний контроль (n = 20); 2 група – тварини, які отримували препарат «Альцинара» в дозі 1/100 ЛД<sub>50</sub> за сумою діючих речовин (n = 10); 3 група – тварини, які отримували препарат «Альцинара» в дозі 1/50 ЛД<sub>50</sub> за сумою діючих речовин (n = 10); 4 група – тварини, які отримували препарат «Альцинара» в дозі 1/10 ЛД<sub>50</sub> за сумою діючих речовин (n = 10). У раніше проведених дослідженнях при внутрішньошлунковому введенні ЛД<sub>50</sub> «Альцинари» склала > 5000 мг/кг за сумою діючих речовин.

Всіх щурів після загибелі піддавали розтину та проводили зважування внутрішніх органів (головного мозку, серця, нирок, печінки, селезінки) та визначали їх масові коефіцієнти. Для мікроскопічного аналізу відбирали зразки серця, печінки, нирок, селезінки, сенсомоторної зони кори головного мозку. Потім внутрішні органи піддавали фіксації у 10 % розчині нейтрального формаліну та проводили їх морфологічне дослідження загальноприйнятими методами світлової мікроскопії [2, 3, 7, 11].

**МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ СУБХРОНІЧНОГО  
ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТУ «АЛЬЦИНАРА» НА 28 ДОБУ ДОСЛІДЖЕННЯ (n = 40)**

Масовий коефіцієнт, %	Інтактний контроль	Альцинара, 50 мг/кг	Альцинара, 100 мг/кг	Альцинара, 500 мг/кг
Головний мозок	1,03 ± 0,03	1,08 ± 0,04	0,99 ± 0,04	1,04 ± 0,03
Серце	0,47 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,45 ± 0,02
Нирка (права)	0,32 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,33 ± 0,01
Селезінка	0,41 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,40 ± 0,01	0,39 ± 0,01
Печінка	3,76 ± 0,14	3,86 ± 0,12	3,74 ± 0,13	3,70 ± 0,13



**Рис. 1.** Морфоструктура внутрішніх органів інтактних щурів. 1.1. Морфоструктура міокарда. Нормальна синціціальна структура серцевих м'язових волокон, подовжені нормохромні ядра. Гематоксилін-еозин. Зб. 250. 1.2. Морфоструктура печінки. Рисунок печінкової паренхіми у стані фізіологічної норми. Гематоксилін-еозин. Зб. 200. 1.3. Морфоструктура нирок. Нормальна цитоархітектоніка коркової речовини нирки. Гематоксилін-еозин. Зб. 250.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента і непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 [5, 8, 10] і представляли у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп.

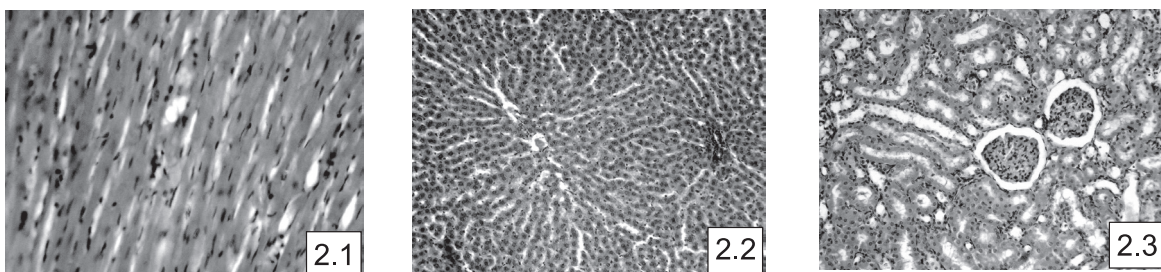
#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На 28 добу після виведення тварин із дослідження було проведено макроскопічне дослідження стану внутрішніх органів щурів, в ході якого було визначено масу внутрішніх органів щурів та розраховані їх масові коефіцієнти, числові показники яких наведені у таблиці.

Як свідчать результати дослідження, застосування препарату «Альцинара» за умов вивчення підгострої токсичності не чинить значущих змін на показники масових коефіцієнтів внутрішніх органів, які на кінець дослідження знаходилися в межах фізіологічної норми та на рівні інтактних тварин.

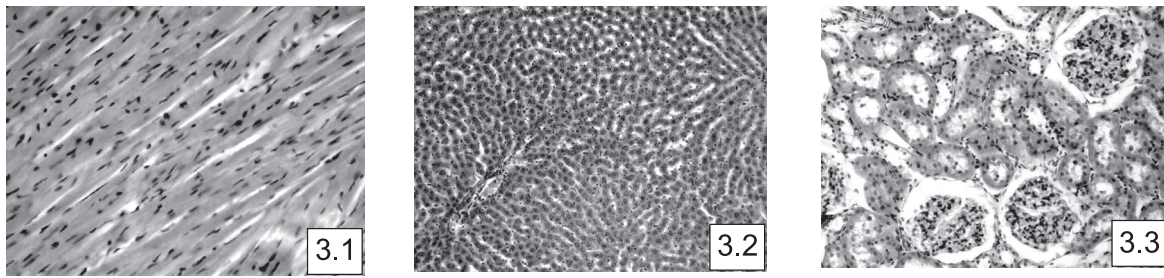
У ході мікроскопічного дослідження структури внутрішніх органів інтактних щурів було виявлено морфологічну картину, що відповідає сучасним уявленням про гістологічну будову тих чи інших органів та тканин і не має ознак патологічних проявів (рис. 1).

Результати морфологічного вивчення внутрішніх органів дослідних тварин свідчать, що після субхронічної дії препарату «Альцинара» у дозі 50 мг/кг (рис. 2) такі внутрішні органи щурів як серце, нирки, печінка зберігають свою нормальну морфоструктуру.



**Рис. 2.** Морфоструктура внутрішніх органів щурів під впливом препарату «Альцинара» у дозі 50 мг/кг. 2.1. Морфоструктура міокарда. Незмінні серцеві м'язові волокна з ядрами, що чітко контуруються. Гематоксилін-еозин. Зб. 250. 2.2. Морфоструктура печінки. Портальний тракт нормальної будови, балочна структура гепатоцитів збережена. Гематоксилін-еозин. Зб. 200. 2.3. Морфоструктура нирок. Клубочки не змінені, епітелій канальців збережений. Гематоксилін-еозин. Зб. 200.





**Рис. 3.** Морфоструктура внутрішніх органів щурів під впливом препарату «Альцинара» у дозі 100 мг/кг.

3.1. Морфоструктура міокарда. Нормальна гістоструктура серцевих м'язових волокон.

Гематоксилін-еозин. Зб. 250. 3.2. Морфоструктура печінки. Портальний тракт і центральна вена нормальної будови, балочна орієнтація гепатоцитів збережена. Гематоксилін-еозин. Зб. 200.

3.3. Морфоструктура нирок. Типова ділянка кори. Гістоструктура клубочкового і канальцевого апарату не порушена. Гематоксилін-еозин. Зб. 250.

Так, синтиціальна структура серцевих м'язів на жодному з мікропрепаратів не змінена. М'язові волокна не гіпертрофовані, не атрофічні, забарвлення тканини рівне. Самі волокна характеризуються незміненими тинкторіальними властивостями, чіткою структурою ядер. Міжволоконна строма представлена невеликою кількістю пухкої сполучної тканини з помірно клітинною насиченістю, що відповідає інтактним тваринам (рис. 2.1).

Печінка дослідних щурів за цитоархітектонікою клітин і радіальною спрямованістю пластинок відповідає інтактним тваринам. Балочний рисунок гепатоцитів усередині часточок збережений, ступінь вираженості анізонуклеозу на рівні інтактних тварин. Гепатоцити зберігають свою полігональну форму, однорідне забарвлення цитоплазми, чітку структуру ядер. Мікроциркуляторні порушення не виявлені. Синусоїдальні капіляри не містять крові, помірно розширені, зірчасті макрофагоцити в них не активовані (рис. 2.2).

При вивченні морфоструктури нирок ниркові тільця не змінені, рівень розпушування апікальних відділів нефроцитів проксимальних і дистальних частин канальців нефронів у дослідних групах не перевищує інтактний рівень. Капілярні петлі в них виразні, ступінь кровонаповнення їх помірна. Подекуди спостерігається помірне розширення сечового простору, що не носить системного характеру. Базальні мембрани капсули достатньо чітко контуруються. Щільність розташування ниркових клубочків у кірковій речовині відповідає інтактному контролю. Канальцевий епітелій не змінений (рис. 2.3).

Субхронічне введення дослідного препарату у дозі 100 мг/кг (рис. 3) не чинило морфологічно значимого впливу на гістоструктуру досліджуваних внутрішніх органів щурів.

Кардіоміоцити міокарда зрізані в різних напрямках, вставні диски добре візуалізуються. Самі волокна характеризуються незміненими тинкторіальними властивостями, чіткою структурою ядер. Міжволоконна строма представлена невеликою кількістю пухкої

сполучної тканини з помірно клітинною насиченістю. Капіляри не визначаються, елементи крові спостерігаються в середніх і крупних судинах (рис. 3.1).

Досліджені мікропрепарати печінки за архітектонікою часточок і радіальною спрямованістю пластинок відповідає інтактному контролю. Гепатоцити зберігають свою полігональну форму, однорідне забарвлення цитоплазми, чітку структуру ядер. Мікроциркуляторні порушення не виявлені. Синусоїдальні капіляри не містять крові, помірно розширені, зірчасті макрофагоцити в них не активовані. Вміст двоядерних клітин візуально аналогічний групі інтактного контролю (рис. 3.2).

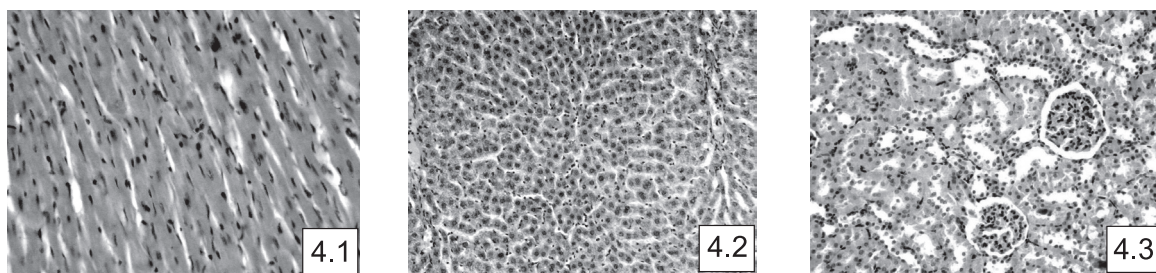
У всіх щурів кіркові ниркові клубочки дещо варіабельні за розмірами. Капілярні петлі в них виразні, ступінь кровонаповнення помірний, сечовий простір звичайний. Базальні мембрани капсули чітко окреслені. Щільність розташування ниркових клубочків у кірковій речовині відповідає інтактному контролю. Канальцевий епітелій практично не змінений. Апікальні відділи цитоплазми епітеліоцитів проксимальних і дистальних частин канальців нефрону дещо розпушені, але відповідають інтактному контролю (рис. 3.3).

Під впливом субхронічного введення «Альцинари» у дозі 500 мг/кг (рис. 4) на мікропрепаратах спостерігається морфологічна картина, аналогічна попередній групі: всі досліджені внутрішні органи зберігають свою нормальну цитоархітектоніку.

Морфоструктура серцевих м'язів на жодному з мікропрепаратів не змінена. М'язові волокна не гіпертрофовані, не атрофічні, забарвлення тканини рівне (рис. 4.1).

Гістоструктура печінки не змінена, за цитоархітектонікою клітин і радіальною спрямованістю пластинок відповідає інтактним тваринам. Балочний рисунок гепатоцитів збережений, ступінь виразності анізонуклеозу незначний і може бути порівняний з інтактним контролем (рис. 4.2).

Ниркові тільця незмінені, рівень розпушування апікальних відділів нефроцитів проксимальних і ди-



**Рис. 4.** Морфоструктура внутрішніх органів щурів під впливом препарату «Альцинара» у дозі 500 мг/кг.  
 4.1. Морфоструктура міокарда. Незмінні серцеві м'язові волокна з ядрами, що чітко контуруються. Гематоксилін-еозин. Зб. 250. 4.2. Морфоструктура печінки. Нормальна цитоархітектоніка паренхіми печінки, балочна структура гепатоцитів добре виражена. Гематоксилін-еозин. Зб. 200.  
 4.3. Морфоструктура нирок. Ділянка кіркової речовини. Клубочки не змінені, епітелій канальців збережений. Гематоксилін-еозин. Зб. 200.

стальних частин канальців нефронів у досліджених групах не перевищував рівень інтактних тварин. Капілярні петлі в них виразні, ступінь кровонаповнення їх помірний. Сечовий простір не розширений, відповідає інтактному рівню. Базальні мембрани капсули достатньо чітко контуруються. Щільність розташування ниркових клубочків у кірковій речовині відповідає інтактному контролю. Канальцевий епітелій не змінений (рис. 4.3).

Таким чином, результати морфологічного дослідження внутрішніх органів щурів після щоденного введення дослідного препарату «Альцинара» у дозах 50, 100 та 500 мг/кг протягом 28 діб свідчать про відсутність токсичного впливу з боку даного засобу на морфофункціональний стан серцево-судинної, сечовидільної та гепатобіліарної систем. Отримані результати свідчать про відсутність гепато-, кардіо- та нефротоксичної дії з боку дослідженого препарату і характеризують даний засіб як високо безпечний при курсовому застосуванні навіть у високих дозах.

#### ВИСНОВКИ

1. Під впливом препарату «Альцинара» при субхронічному введенні у всіх досліджуваних дозах не відбувається будь-яких значимих змін у морфофункціональному стані внутрішніх органів щурів, що свідчить про відсутність кардіо-, гепато- та нефротоксичної дії.
2. Отримані дані дозволяють характеризувати даний засіб як високо безпечний при тривалому застосуванні навіть у високих дозах.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Георгиянц В. А. Рынок БАД: опыт мировых лидеров и слабые звенья в системе государственного регулирования в Украине / В. А. Георгиянц,

И. Н. Владимирова // Провизор. – 2009. – № 7. – С. 4-8.

2. Гистология, цитология и эмбриология / Под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
3. Гистология: [учебник] / Под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 672 с.
4. Доклинические исследования лекарственных средств: [метод. рекоменд.] / Под ред. А. В. Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Лукьянчук Е. Рынок витаминов, минералов и диетических добавок: новые горизонты / Е. Лукьянчук // Аптека. – 2011. – № 40. – С. 18.
7. Микроскопическая техника: [руководство] / Под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
10. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
11. Хэм А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак / Пер. с англ. – Т. 5. – М.: Мир, 1983. – 294 с.
12. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. – World Health Organization, 2007. – 118 p.

**УДК [615.015.35:615.254.7]:57.084.1****А. Таттис, И. А. Зупанец, С. К. Шебеко, И. А. Отришко, Е. Ф. Гринцов****ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «АЛЬЦИНАРА» НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС В СУБХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Представлены результаты субхронического воздействия препарата «Альцинара» на морфофункциональные показатели крыс. Показано, что применение препарата «Альцинара» при условии изучения подострой токсичности не оказывает значимых изменений на показатели массовых коэффициентов внутренних органов, которые к концу исследования находились в пределах физиологической нормы и на уровне интактных животных. Результаты морфологического исследования внутренних органов крыс после ежедневного введения исследуемого препарата «Альцинара» в дозах 50, 100 и 500 мг/кг в течение 28 суток свидетельствуют об отсутствии токсического влияния со стороны данного средства на морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой, мочевыделительной и гепатобилиарной систем. Полученные результаты говорят об отсутствии гепато-, кардио- и нефротоксического действия со стороны исследуемого препарата и характеризуют данное средство как высоко безопасный при длительном применении даже в высоких дозах.

**Ключевые слова:** препарат; «Альцинара»; токсикологические свойства; субхроническая токсичность; морфофункциональное состояние

**UDC [615.015.35:615.254.7]:57.084.1****A. Tattis, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, I. A. Otrishko, Ie. F. Grintsov****INFLUENCE OF THE DRUG «ALTSINARA» ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE INTERNAL ORGANS OF RATS IN SUBCHRONIC EXPERIMENT**

This article presents the results of subchronic influence of the drug «Altsinara» on morphofunctional parameters in rats. It is shown that the use of the drug during subchronic toxicity study has no significant changes in the rates of mass coefficients of internal organs, which by the end of the study were within the physiological range and at the level of intact animals. Results of morphological study of the internal organs of rats after a daily administration of the drug «Altsinara» in doses of 50, 100 and 500 mg/kg during 28 days showed no toxic effects to morphofunctional state of cardiovascular, urinary and biliary systems. These results suggest the absence of hepato-, cardio- and nephrotoxic action of the drug and characterize this remedy as a highly safety at long-term use, even in high doses.

**Key words:** drug; «Altsinara»; toxicological properties; subchronic toxicity; morphofunctional state

*Адреса для листування:*

61102, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Тел. (057) 706-30-72.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.10.2015 р.