

**ИЗУЧЕНИЕ ХОЛЕРЕТИЧЕСКОЙ И ХОЛЕКИНЕТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ ГУСТОГО
ЭКСТРАКТА ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ
(*Tanacetum vulgare* L.) И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ**

Юрченко К. Ю., Мищенко О. Я.

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Введение. Современной тенденцией фармацевтического рынка является увеличение количества лекарственных препаратов комбинированного состава, которые обладают рядом преимуществ перед монокомпонентными: полимодальное влияние и низкая вероятность возникновения нежелательных реакций пациента. В контексте этого направления новые фармацевтические композиции, включающие густой экстракт цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) (ГЭЦПО) и эфирные масла лаванды, мяты, гвоздики, были разработаны в Национальном фармацевтическом университете.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение влияния созданных фармацевтических композиций, состоящих из ГЭЦПО и эфирных масел лаванды, мяты, гвоздики, на желчевыделительную функцию печени здоровых животных и по результатам исследования выбор оптимальной фармацевтической композиции.

Материалы и методы. Исследуемый ГЭЦПО был получен на кафедре ботаники НФаУ под руководством проф. Т. Гонтовой. Цветки пижмы измельчали до размера частиц 2-3 мм и троекратно экстрагировали 70% водно-этанольным раствором. Соотношение массы сырья к общему объему экстрагента составляет 1:5. Полученные вытяжки были соединены и оставлены для отстаивания на 24 часа при температуре 2-3°C, после чего их фильтровали и упаривали на ротационном вакуум-испарительном аппарате до получения густой массы с влажностью не более 25%. Полученный ГЭЦПО был исследован методом тонкослойной хроматографии, что позволило определить 3 доминирующие соединения фенольной природы: лютеолин, лютеолин-7-гликозид и хлорогеновую кислоту. Было проведено определение количественного содержания фенольных веществ в ГЭЦПО методом спектрофотометрии. Полученные данные позволили провести стандартизацию ГЭЦПО по содержанию суммы флавоноидов – 3,69 % (в пересчете на лютеолин) и суммы гидроксикоричных кислот – 16,88 % (в пересчете на хлорогеновую кислоту).

Исследование влияния стандартизованного чистого ГЭЦПО и фармацевтической композиции на желчевыделительную функцию печени здоровых животных проводилось на базе Учебно-научного института прикладной фармации Национального фармацевтического университета.

Объектами данного исследования были фармацевтические композиции (ФК): ГЭЦПО в дозе 100 мг/кг в комбинации с эфирным маслом лаванды в

количестве 5% от дозы ГЭЦПО, т. е. в дозе 5 мг/кг (ГЭЦПО+ЭМЛ); ГЭЦПО в дозе 100 мг/кг в комбинации с эфирным маслом мяты в количестве 5% от дозы ГЭЦПО, т. е. в дозе 5 мг/кг (ГЭЦПО+ЭММ); ГЭЦПО в дозе 100 мг/кг в комбинации с эфирным маслом гвоздики в количестве 5% от дозы ГЭЦПО, т. е. в дозе 5 мг/кг (ГЭЦПО+ЭМГ). Препаратом сравнения был выбран комплексный фитопрепарат, содержащий в составе эфирное масло мяты перечной, «Холелесан» производства корпорации «Артериум» (Украина) как аналог объектов исследования по показаниям к применению и терапевтическому эффекту. Референс-препарат «Холелесан» содержит в своем составе следующие компоненты: экстракт густой плодов моркови дикой и цветков календулы ((7,75-13,4):1) – 60 мг; экстракт сухой цветков бессмертника песчаного (40:1) – 50 мг; куркумин С3 ((64-66):1) – 20 мг; турмероновое масло – 5 мг; эфирное масло мяты перечной – 7,5 мг.

Животные получали объекты исследования в виде свежеприготовленной водной суспензии 1 раз в сутки за 1 час до кормления на протяжении 14 дней. Животные были разделены на группы: 1 – интактный контроль (животные получали дистиллированную воду); 2 – животные, получавшие ГЭЦПО в дозе 100 мг/кг; 3 – животные, получавшие ФК ГЭЦПО+ЭМЛ; 4 – животные, получавшие ФК ГЭЦПО+ЭММ; 5 – животные, получавшие ФК ГЭЦПО+ЭМГ; 6 – животные, получавшие референс-препарат «Холелесан» («Артериум», Украина) в дозе 35 мг/кг, как аналог по фармакологической активности. Дозу референс-препарата рассчитывали исходя из рекомендаций инструкции по применению с помощью коэффициентов видовой чувствительности Ю. А. Рыболовлева.

Во время эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом «день-ночь» и свободным доступом к воде и корму. Все манипуляции проводились в соответствии с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей» и методическими рекомендациями ГЭЦ МЗУ «Доклинические исследования лекарственных средств». Распределение животных по группам в эксперименте проводилось согласно принципу рандомизации.

За сутки до начала сбора желчи животных лишали пищи, оставляя свободный доступ к воде. На 14 день эксперимента объекты исследования вводили за 1 час до начала сбора желчи, животные группы интактного контроля получали эквивалентное количество дистиллированной воды. Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением тиопентал-натрия в дозе 50 мг/кг, фиксировали на операционном столике и проводили вскрытие брюшной полости разрезом в эпигастральной области длиной 2 см. У наркотизированных животных находили место вхождения желчного протока в двенадцатиперстную кишку и фиксировали полиэтиленовую трубку-канюлю в протоке, через которую вся выделенная желчь поступала в пробирку. Показатель объема выделенной за 60

мин желчи регистрировали ежечасно после введения исследуемых композиций и препарата сравнения путем забора желчи из пробирки градуированным шприцом. Сбор желчи проводили на протяжении 3 часов и рассчитывали скорость желчеотделения (мг /мин /100 г массы тела животного).

Оценка результатов исследования была проведена с применением пакета стандартных программ статистики, для всех видов статистического анализа значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. ГЭЦПО как монокомпонентная субстанция и во всех исследуемых композициях достоверно стимулирует желчеотделение, увеличивая объем желчи, выделяемой опытными животными и скорость ее истечения по сравнению с интактными в 1,4-1,8 раз. Следует отметить, что представленный на фармацевтическом рынке Украины фитопрепарат комплексного состава «Холелесан», аналог объектов исследования по терапевтическому эффекту, который успешно применяется в клинической практике с 2017 года, достоверно (критерий Ньюмана-Келса, $p < 0,05$) уступает чистому ГЭЦПО и ФК по проявляемому холеретическому действию.

Исходя из физиологии процесса пищеварения, наиболее важной является стимуляция желчеотделения непосредственно после приема пищи, таким образом предпочтительно максимальное проявление холеретического эффекта препарата в первый час после его приема. Максимальный холеретический эффект на 1-ом часу наблюдения проявила ФК ГЭЦПО+ЭМЛ по абсолютной величине объема выделенной желчи, который составил 0,58 мл, что на 5% больше показателя чистого ГЭЦПО, на 7% больше показателя композиции ГЭЦПО+ЭММ и на 15% - ГЭЦПО+ЭМГ.

Также установлено, что холеретический эффект как чистого ГЭЦПО, так и ФК с течением времени после приема снижается постепенно, в то время как желчегонная активность препарата сравнения имеет тенденцию к стремительному угасанию после первого часа наблюдения. Холекинетический эффект референс-препарата «Холелесан» уменьшался на 52% на 2-ом часу наблюдения и на 59% к концу эксперимента. Желчегонная активность чистого ГЭЦПО снижается на 27% и 51% на 2-ом и 3-ем часах наблюдения соответственно, активность композиций падает соответственно следующим образом: ФК ГЭЦПО+ЭМЛ на 27% и 46%, ФК ГЭЦПО+ЭММ на 9% и 29%, ФК ГЭЦПО+ЭМГ на 13% и 62%. Однако, анализируя данную тенденцию в долгосрочной перспективе, можно заключить, что длительный прием композиций состава ГЭЦПО+ЭММ и ГЭЦПО+ЭМГ может способствовать развитию дисфункции желчевыводящих путей, гипотонии сфинктера Одди, с последующим рефлюксом содержимого двенадцатиперстной кишки в желчевыводящие пути. Таким образом, постепенное и более значительное снижение холеретической активности спустя 2 и 3 часа после приема, присущее чистому ГЭЦПО и ФК состава ГЭЦПО+ЭМЛ будет способствовать максимально физиологичному протеканию процесса пищеварения.

Выводы. Установлено, что ФК ГЭЦПО+ЭМЛ оказывает наиболее выраженное стимулирующее влияние на экскреторную функцию печени, которое определяется достоверным увеличением как объема выделяемой желчи, так и скорости ее оттока. По выраженности холеретического и холекинетического эффектов ФК ГЭЦПО+ЭМЛ достоверно превосходит многокомпонентный растительный препарат сравнения «Холелесан».