

О. Ю. Кошова, С. А. Гращенкова, С. Ю. Штриголь, В. С. Щербініна,
І. В. Трутаєв, Т. К. Юдкевич, О. П. Єрьомін

Дослідження впливу капсул «Равісол®» на розвиток гіперліпідемії в щурів, викликаній Твіном-80

Центральна науково-дослідна лабораторія
Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, гіперліпідемія, атеросклероз, Равісол®, капсули

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є головною причиною підвищення рівня смертності в індустріально розвинутих країнах, у тому числі й в Україні. Однією з основних причин ССЗ є атеросклероз, головним чинником розвитку якого є гіперліпідемія [1, 2]. Незважаючи на широкий асортимент гіполіпідемічних засобів, багато з них, нормалізуючи ліпідний обмін, викликають тяжкі побічні реакції, що зумовлює доцільність пошуку нових активних та малотоксичних препаратів, які здатні попереджувати розвиток порушень ліпідного обміну.

Для профілактики та лікування початкових стадій атеросклерозу дедалі більшу увагу лікарів і пацієнтів привертає можливість використання фітопрепаратів, які є малотоксичними та чинять комплексний вплив на патогенетичні ланки захворювання [3].

Протиатеросклеротична та гіполіпідемічна дія лікарських рослин забезпечується вмістом широкого спектра біологічно активних речовин (БАР): флавоноїдів, фосфоліпідів, стероїдних сапонінів, вітамінів, мікроелементів, амінокислот, гормоноподібних речовин, ферментів та ін. [4–6]. Антиокиснювальна активність флавоноїдів визначає доцільність їхнього застосування для усунення «оксидативного стресу», що виникає внаслідок порушення рівноваги між продукцією вільних радикалів і станом антиоксидантного захисту. Встановлена залежність між метаболізмом поліненасичених жирних

кислот і фосфоліпідів, що забезпечують структуру і злагодженість обмінних процесів у клітинних мембранах [7]. Протиатеросклеротична дія стероїдних сапонінів спричинена їхньою здатністю зменшувати концентрацію ХС. Значення вітамінів загальновідоме й незаперечне.

До рослин з гіполіпідемічною активністю відносять арніку гірську, діоскорею ніпонську, суницю лісову, каштан кінський, кропиву дводомну, кукурудзу звичайну, ламінарію сахаристу, цибулю ріпчасту, моркву посівну, синюху голубу, часник посівний, омелу білу [8]. Досвід народної медицини та клінічні дослідження доводять, що найбільшу комплаєнтність пацієнти виказують до фітозасобів у вигляді настоек, таблеток і капсул.

На фармацевтичному ринку України присутні переважно імпорتنі рослинні засоби з гіполіпідемічною активністю (капсули «Атероклефіт», таблетки «Поліспонін», капсули «Ревайтл», таблетки «Трибестан») [9]. Через високу вартість зазначені засоби не мають широкого застосування. Це обґрунтовує актуальність створення гіполіпідемічних фітозасобів вітчизняного виробництва. Одним з комплексних засобів гіполіпідемічної дії на основі лікарської рослинної сировини є спиртова настойка «Равісол®» (1:10) виробництва ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод Червона зірка» (Україна). До складу настойки «Равісол®» входять пагони і листя омели білої, трава хвоща польового, плоди софори японської, насіння каштана кінського, плоди глоду, квіти конюшини, трава барвінку малого [10]. У клінічних дослідженнях доведено виразну терапевтичну ефективність настойки «Равісол®» у хворих

на серцево-судинні захворювання та атеросклероз. Проте ця лікарська форма містить спирт, що обмежує її застосування в пацієнтів. Тому, зважаючи на вищенаведене, було розроблено два зразки ЛЗ з аналогічним складом діючих сполук у вигляді капсул: «Равісол[®]-1» з вмістом екстракту густого вищенаведених рослин та «Равісол[®]-2» з вмістом суміші подрібнених нативних рослин.

Мета дослідження – вивчення гіполіпідемічної активності двох зразків капсул «Равісол[®]»: «Равісол[®]-1» з вмістом густого екстракту та «Равісол[®]-2» з вмістом подрібненої суміші лікарської рослинної сировини.

Матеріали та методи. Дослідження проведено з дотриманням правил «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). У досліді було використано 69 щурів-самців, масою 180–200 г.

Визначення найефективнішої дози двох тест-зразків (капсули «Равісол[®]-1» з вмістом густого екстракту та капсули «Равісол[®]-2» з вмістом подрібненої суміші лікарської рослинної сировини) проводили на моделі гіперліпідемії, викликаній Твіном-80 [11].

Тварин розподілили на 8 груп: 1 група – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія (КП, твін-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла внутрішньоочередивно); 3–5 групи – тварини, яким внутрішньошлунково вводили капсули «Равісол[®]-1» у дозах 120, 180 та 240 мг/кг; 6–8 групи – тварини, яким вводили капсули «Равісол[®]-2» у дозах 100, 200 і 300 мг/кг. Тест-зразки (ТЗ) вводили профілактично протягом 2 тижнів до ін'єкції Твіну-80. Евтаназію тварин проводили через 8 год після ведення Твіну-80 під інгаляційним наркозом.

Для оцінки гіполіпідемічної дії досліджуваних ТЗ у сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) за допомогою діагностичних наборів фірми СпайнЛаб, Україна.

Отримані дані виражали через середнє значення та його стандартну помил-

ку. Порівняння вибірок проводили за допомогою методу Крускала-Уолліса й тесту Манна-Уїтні. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для статистичної обробки даних використовували пакет програм «Stactica 6.0» [13].

Результати та їх обговорення. Відповідно до отриманих даних введення Твіну-80 викликало збільшення в крові щурів з групи КП вмісту ХС на 13 % та ТГ – на 33 % (таблиця). Наведені зміни були статистично значущими відносно інтактних тварин. Отримані результати узгоджуються з даними літератури, згідно з якими внутрішньоочередивне введення поверхнево-активної речовини призводить до швидкого збільшення рівня ліпідів у крові, особливо ТГ, і зниження рівня ЛПВЩ [11]. Слід зазначити, що в даному досліді вміст ЛПВЩ залишався на рівні показників групи ІК (таблиця). Вважають, що введення Твіну-80 збільшує синтез холестерину або уповільнює його деградацію. Механізм дії поверхнево-активних речовин полягає в здатності утворювати в плазмі міцели з ліпопротеїдами, що викликає відносний дефіцит ліпідів внаслідок порушення обміну ліпідів між кров'ю та тканинами. Останнє, за механізмом зворотного зв'язку, стимулює синтез ліпідів у печінці та мобілізацію триацилгліцеридів з жирових депо [11, 12].

Профілактичне введення капсул «Равісол[®]-1» протягом 2 тижнів у діапазоні доз 120-240 мг/кг пригнічувало розвиток гіперліпідемії. Найвиразнішу гіполіпідемічну активність ТЗ чинить у дозах 180 і 240 мг/кг. Рівень ХС у крові тварин, які отримували капсули «Равісол[®]-1», був статистично значуще меншим, ніж у групі контрольної патології, а вміст ТГ – відносно як КП, так і ІК (таблиця). Виразність гіполіпідемічної дії капсул «Равісол[®]-1» у дозі 120 мг/кг статистично значуще поступалася такій у дозі 180 мг/кг за всіма досліджуваними показниками, а в дозі 240 мг/кг – тільки за вмістом тригліцеридів (таблиця). Слід зазначити, що в групах тварин, яким профілактично вводили капсули «Равісол[®]-1» у всіх досліджуваних дозах, рівень ЛПВЩ

Показники гіполіпідемічної дії капсул «Равісол[®]-1» та «Равісол[®]-2» за гіперхолестеринемії в щурів, що викликана Твіном-80, $M \pm m$

Група тварин		n	Показник		
			холестерин, ммоль/л	ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	тригліцериди, ммоль/л
Інтактний контроль		12	2,10 ± 0,10	0,82 ± 0,17	0,78 ± 0,03
Контрольна патологія		13	2,37 ± 0,06*	0,87 ± 0,16	1,04 ± 0,07*
Капсули «Равісол [®] -1»	120 мг/кг	6	2,22 ± 0,17	0,34 ± 0,02 ^{*/**/#}	0,83 ± 0,05 ^{**/#}
	180 мг/кг	7	1,88 ± 0,08**	0,22 ± 0,02 ^{*/**/∅}	0,64 ± 0,03 ^{**/∅}
	240 мг/кг	6	1,99 ± 0,15**	0,19 ± 0,03 ^{*/**}	0,51 ± 0,08 ^{*/**}
Капсули «Равісол [®] -2»	100 мг/кг	9	2,25 ± 0,19	1,54 ± 0,06 ^{*/**}	0,88 ± 0,01 ^{*/**}
	200 мг/кг	8	2,46 ± 0,24	1,54 ± 0,02 ^{*/**}	0,86 ± 0,03 ^{**}
	300 мг/кг	8	2,26 ± 0,20	1,60 ± 0,10 ^{*/**}	0,93 ± 0,04

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю, ** $p < 0,05$ порівняно з групою КП, # $p < 0,05$ порівняно з групою «Равісол-1», 180 мг/кг, ∅ $p < 0,05$ порівняно з групою «Равісол-2», 100 мг/кг, n – кількість тварин у групі.

був достовірно нижчим, ніж у групах КП та ІК (таблиця). Аналізуючи отримані дані можна припустити, що зниження рівня ЛПВЩ пов'язано зі зниженням рівнем як загального ХС, так і ТГ внаслідок зниження потреби організму в цьому ліпопротеїді. Отже, капсули «Равісол[®]-1» з умістом екстракту густого виявляють виразну дозозалежну гіполіпідемічну дію – з підвищенням дози ТЗ ефект збільшується.

Профілактичне введення щурам капсул «Равісол[®]-2» у діапазоні доз 100–300 мг/кг також призводило до пригнічення розвитку гіперліпідемії, викликаній Твіном-80 (таблиця). Проте динаміка досліджуваних показників дещо відрізнялася від динаміки гіполіпідемічної дії ТЗ «Равісол[®]-1». Так, у разі застосування капсул «Равісол[®]-2» зниження рівня ТГ відбувалося на тлі підвищення вмісту ЛПВЩ (таблиця), у той час як уміст загального ХС залишався незмінним. Усі наведені зміни були статистично значущими як щодо групи КП, так і до інтактного контролю (таблиця). Найбільшу ефективність капсули «Равісол[®]-2» чинили в дозах 100 і 200 мг/кг.

Статистичний аналіз отриманих даних показав, що за виразністю гіпохолестеринемічної та гіпотригліцериде-

мічної дії капсули «Равісол[®]-1» з густим екстрактом у дозі 180 мг/кг переважають капсули «Равісол[®]-2» з умістом подрібнених трав у дозі 100 мг/кг, але поступаються за здатністю підвищувати рівень антиатерогенних ліпопротеїдів. З іншого боку, ймовірно припустити, що ліпідний обмін щурів цих груп знаходиться в динамічній рівновазі: низьким рівням ХС та ТГ відповідає низький рівень ЛПВЩ.

Ймовірно, гіполіпідемічна дія досліджуваних тест-зразків обумовлена наявністю комплексу біологічно активних речовин: поліфенолів, флавоноїдів, вітамінів, мікроелементів тощо, які чинять антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протизапальну дію [11].

Виразна гіполіпідемічна дія досліджуваних тест-зразків обумовлює перспективність їхнього подальшого фармакологічного дослідження з метою створення засобу для використання в комплексній фармакотерапії та фармакопрофілактиці атеросклерозу.

Висновок

Таким чином, капсули «Равісол[®]» як з умістом екстракту густого, так й умістом подрібнених лікарських рослин попереджують розвиток порушень

ліпідного обміну за умови дисліпопротеїнемії, викликані Твіном-80. Густий екстракт суміші лікарських рослин сприяє зниженню як холестерину, так і тригліцеридів. За виразністю гіпотригліцеридемічної дії капсули «Равісол®-1» (густий екстракт) пере-

важають тест-зразок з умістом суміші лікарських рослин. Капсули з умістом суміші лікарських рослин знижують уміст тригліцеридів та підвищують уміст ЛПВЩ, що є важливим для попередження прогресування атеросклерозу.

1. Литовский И. А. Атеросклероз и гипертоническая болезнь: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / И. А. Литовский. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. – 304 с.
2. Мітченко О. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України / О. І. Мітченко, М. І. Лутай. – Київ, 2011. – 48 с.
3. Аксьонова І. І. Перспективи застосування лікарських засобів рослинного походження у комплексній терапії атеросклерозу / І. І. Аксьонова, І. М. Білай // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 2 (12). – С. 74–76.
4. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats / J. Wainstein, T. Ganz, M. Boaz [et al.] // Journal of Medicinal Food. – 2012. – V. 15, № 7. – P. 605–610.
5. Tabassum N. Role of natural herbs in the treatment of hypertension, / N. Tabassum and F. Ahmad // Pharmacognosy Reviews. – 2011. – V. 5, № 9. – P. 30–40.
6. Атеросклероз: лікувально-профілактичні можливості фітозасобів / І. А. Зупанець, А. Таттис, С. К. Шебеко [et al.] // Клінічна фармація. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 18 – 22.
7. Тараховский Ю. С. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю. С. Тараховский. – Пушино : Synchronbook, 2013. – 310 с.
8. Klevanova V. S. The hypolipidemic activity of poterium sanguisorba L. / V. S. Klevanova, S. D. Trzhet-synskiy, N. S. Fursa // News of pharmacy. – 2015 – Т. 2, № 82. – С. 73–76.
9. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справ. ОVPEE-АстраФармСервис. – Москва : АсираФармВестник, 2008. – 1696 с.
10. Пат. 44193 України на корисну модель, МПК (2009) А 61 К 36/00, А 61 Р 35/00 Фармацевтична лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини / Трутаєв І. В., Трутаєв С. І., Тихонов О. І.; заявник та патентовласник Трутаєв Ігор Вікторович. – № u 200903174; опубл. 25.09.09, Бюл. № 18.
11. Методические рекомендации по изучению гиполипидемического и антисклеротического действия лекарственных средств / В. Е. Рыженков, В. Г. Макаров, О. В. Ремезова, М. Н. Макарова // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Москва : Гриф и К, 2012. – С. 445–452.
12. Kellner A. Sustained hyperlipemia induced in rabbits by means of intravenously injected surface-active agents / A. Kellner, J. W. Correll, A. T. Ladd // Journal of Experimental Medicine. – 1951. – Т. 93, №. 4. – P. 373–383.
13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

**О. Ю. Кошова, С. А. Гращенкова, С. Ю. Штриголь, В. С. Щербініна,
І. В. Трутаєв, Т. К. Юдкевич, О. П. Єрьомін
Дослідження впливу капсул «Равісол®» на розвиток гіперліпідемії в щурів,
викликаній Твіном-80**

Широка розповсюдженість серцево-судинних захворювань, пов'язаних з розвитком атеросклерозу, стимулює пошук нових підходів до лікування та створення нових безпечних та ефективних лікарських засобів.

Мета дослідження – вивчення гіполіпідемічної активності двох зразків капсул «Равісол®»: «Равісол®-1» з умістом густого екстракту та «Равісол®-2» з умістом подрібненої суміші лікарської рослинної сировини.

У дослідженні була використана модель гіперліпідемії, яка викликана внутрішньоочеревинним введенням твіну-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла. Для оцінки виразності гіполіпідемічної дії досліджуваних тест-зразків у сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) за допомогою діагностичних наборів фірми СпайнЛаб, Україна. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета програм «Statistica 6».

У роботі наведені результати дослідження впливу нового рослинного лікарського засобу капсул «Равісол®» на розвиток гіперхолестеринемії в щурів. Показано виразну ефективність досліджуваного зразка. Обґрунтовано оптимальний склад та визначено ефективну дозу препарату «Равісол®» за внутрішньошлункового введення лабораторним тваринам. Визначено, що капсули «Равісол®-1» з умістом густого екстракту переважно впливають на рівень ТГ та ЛПВЩ, а капсули «Равісол®-2» з умістом подрібнених лікарських рослин знижують гіперхолестеринемію. Отримані дані обґрунтовують перспективність подальших фармакологічних досліджень.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, гіперліпідемія, атеросклероз, Равісол®, капсули

**О. Ю. Кошова, С. А. Гращенко, С. Ю. Штриголь, В. С. Щербинина,
И. В. Трутаев, Т. К. Юдкевич, О. П. Еремин**

Исследование влияния капсул «Рависол®» на развитие гиперлипидемии у крыс, вызванной Твином-80

Широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с развитием атеросклероза, стимулирует поиск новых подходов к лечению и создание новых безопасных и эффективных лекарственных средств.

Цель исследования – изучение гиполлипидемической активности двух образцов капсул «Рависол®»: «Рависол®-1» с содержанием густого экстракта и «Рависол®-2» с содержанием измельченной смеси лекарственного растительного сырья.

В исследовании была использована модель гиперлипидемии, вызванной внутрибрюшинным введением твина-80 в дозе 200 мг/100 г массы тела. Для оценки выраженности гиполлипидемического действия исследуемых тест-образцов в сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) с помощью диагностических наборов фирмы СпайнЛаб, Украина.

В работе приведены результаты исследования влияния нового растительного лекарственного средства капсул «Рависол®» на развитие гиперхолестеринемии у крыс. Показана выразительная эффективность исследуемого образца. Обоснован оптимальный состав и определена эффективная доза препарата «Рависол®» при внутрижелудочном введении лабораторным животным. Определено, что капсулы «Рависол®-1» с содержанием густого экстракта преимущественно влияют на уровень ТГ и ЛПВП, а капсулы «Рависол®-2» с содержанием измельченных лекарственных растений снижают гиперхолестеринемия. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейших фармакологических исследований.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, гиперлипидемия, атеросклероз, Рависол®, капсулы

**O. Yu. Koshova, S. A. Grashchenkova, S. U. Shtrygol, V. S. Shcherbinina,
I. V. Trutaev, T. K. Udkevich**

The influence of «Ravisol®» capsules on the hyperlipidemia development in rats caused by Tween-80

The wide prevalence of cardiovascular diseases related with the development of atherosclerosis stimulates to search new approaches to treat and develop new safe and effective medicines.

The aim of study – to research lipid lowering activity of two samples of «Ravisol®» capsules: «Ravisol®-1» with a thick extract and «Ravisol®-2» with crushed mixture of medicinal plant material.

The hyperlipidemia model caused by intraperitoneal injection of Tween 80 at a dose of 200 mg/100 g of body weight was used in the research. To assess the hypolipidemic effect of the test samples in the blood serum, the content of general cholesterol (CHOL), cholesterol HDL and triglycerides (TG) were determined using the SpinLab diagnostic kit, Ukraine.

The work contains the results as to the influence of new phytomedicine «Ravisol®» capsules on the development of hypercholesterolemia in rats caused by intragastrical introduction of Tween-80. Pronounced effectiveness of the test specimen is shown. The effective doses of «Ravisol®» at intragastrical administration to laboratory animals are fixed. It is determined that the «Ravisol®-1» capsules with a thick extract mainly influence on the level of TG and cholesterol HDL, and the «Ravisol-2» capsules with crushed medicinal plants reduce the hypercholesterolemia. The data obtained substantiate the prospects of further pharmacological studies.

Key words: cardiovascular diseases, hypercholesterolemia, triglycerides, atherosclerosis, Ravisol®, capsules

Надійшла: 24 квітня 2017 р.

Контактна особа: Кошова Олена Юріївна, кандидат фармацевтичних наук, Центральна науково-дослідна лабораторія, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Куликівська, м. Харків. Тел.: + 38 0 95 34 77 615. Електронна пошта: elenko926734@gmail.com