

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 615.322:612.085-1:616

<https://doi.org/10.24959/nphj.23.118>

А. О. Ярошенко, О. Я. Міщенко, О. С. Шпичак

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

Мембраностабілізуючі властивості калини звичайної плодів екстракту рідкого та кардіопротекторна дія таблеток на його основі

Мета роботи – дослідження мембраностабілізуючих властивостей калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР) та кардіопротекторної активності таблеток «Вібурнікор», розроблених на основі КЗПЕР.

Матеріали та методи. Мембраностабілізуючі властивості КЗПЕР досліджували за методом Jager F.C. у щурів з визначенням ступеня спонтанного гемолізу, викликаного пероксидним окисненням ліпідів мембран еритроцитів. КЗПЕР (50, 100, 150 мг/кг) та препарати порівняння (ПП) Кверцетин (200 мг/кг), вітамін Е (50 мг/кг) вводили тваринам внутрішньошлунково (в/ш) впродовж 7 днів. Адреналінову міокардіодистрофію відтворювали у щурів одноразовим підшкірним введенням 0,18 % розчину адреналіну гідрохлориду в дозі 0,5 мг/кг (0,28 мл/кг) маси тіла. У досліді використали 30 білих самців щурів з вихідною масою 230-270 г віком 6-6,5 міс. Таблетки «Вібурнікор» (100 та 150 мг/кг за КЗПЕР) та ПП Кверцетин (200 мг/кг) вводили в/ш впродовж 7 днів, останній раз за 1 годину до введення кардіотоксину. Активність засобів оцінювали за виживаністю тварин, функціональним станом міокарда (ЕКГ дослідження), за впливом на коефіцієнт маси серця, активністю аспаратамінотрансферази (АсАТ), рівнем активних продуктів, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), вмістом відновленого глутатіону (ВГ) та активністю каталази в гомогенаті серця.

Результати та їх обговорення. Досліджуваний КЗПЕР виявив найвиразнішу мембраностабілізуючу дію в дозах 100 і 150 мг/кг, відповідно 22 і 34 %, за виразністю якої він не поступався ПП Кверцетину (26 %) і вітаміну Е (28 %). На моделі катехоламінової міокардіодистрофії таблетки «Вібурнікор» у дозах (за КЗПЕР) 100 і 150 мг/кг сприяли поліпшенню функції серця, про що свідчить нормалізація електрокардіографічних показників, коефіцієнта маси серця до рівня інтактних тварин. Доведено, що кардіопротекторні властивості таблеток «Вібурнікор» реалізуються шляхом виявлення антицитолічної (зниження активності АсАТ до рівня інтактного контролю) та антиоксидантної дії (зниження рівня ТБК-АП у міокарді тварин відповідно на 31 % ($p<0,05$) і на 33 % ($p<0,05$) та підвищення в 1,6 і 1,7 рази ВГ ($p<0,05$) і каталази ($p<0,05$) проти контрольної патології).

Висновки. Доведено, що найвиразнішу мембраностабілізуючу дію досліджуваний КЗПЕР виявляє у дозах 100 і 150 мг/кг. На моделі катехоламінової міокардіодистрофії визначено кардіопротекторні властивості таблеток «Вібурнікор», які реалізуються шляхом виявлення антицитолічної та антиоксидантної дії. За виразністю мембраностабілізуючої та кардіопротекторної активності досліджувані засоби КЗПЕР та таблетки «Вібурнікор» не поступалися препаратам порівняння.

Ключові слова: калини звичайної плодів екстракт рідкий (КЗПЕР); таблетки «Вібурнікор»; мембраностабілізуючі, антиоксидантні властивості; кардіопротекторна активність; адреналінова міокардіодистрофія

А. О. Yaroshenko, O. Ya. Mishchenko, O. S. Shpychak

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy
of the Ministry of Health of Ukraine

Membrane-stabilizing properties of *Viburnum opulus* fruit liquid extract and cardioprotective effect of tablets based on it

Aim. To study the membrane-stabilizing properties of *Viburnum opulus* fruit liquid extract (VOFLE) and the cardioprotective activity of "Viburnikor" tablets developed on the basis of VOFLE.

Materials and methods. Membrane-stabilizing properties of VOFLE were studied according to the Jager F.C. method in rats with determination of the spontaneous hemolysis degree caused by peroxide oxidation of erythrocyte membranes lipids. VOFLE (50, 100, 150 mg/kg), reference drugs Quercetin (200 mg/kg) and vitamin E (50 mg/kg) were administered to animals intragastrically (i/g) for 7 days. Adrenaline myocardiodystrophy was reproduced in rats by a single subcutaneous injection of adrenaline hydrochloride (0.18 % solution) in the dose of 0.5 mg/kg (0.28 ml/kg) of the body weight. Thirty (30) white male rats with an initial weight of 230-270 g, aged 6-6.5 months were used in the experiment. "Viburnikor" tablets (100 and 150 mg/kg of the VOFLE content) and Quercetin (200 mg/kg) were administered i/g for 7 days, the last time 1 hour before the cardiotoxin administration. The activity of the drugs was evaluated

by the survival of animals, the functional state of the myocardium (ECG studies), the effect on the heart mass ratio, the activity of aspartate aminotransferase (AST), the level of active products interacting with thiobarbituric acid (TBA-AP), the content of reduced glutathione (RG) and catalase activity in the heart homogenate.

Results and discussion. The VOFLE studied showed the most pronounced membrane-stabilizing effect in the doses of 100 and 150 mg/kg, respectively, 22 and 34 %, the intensity of which was not inferior to the reference drugs Quercetin (26 %) and vitamin E (28 %). On the model of catecholamine myocardiodystrophy, "Viburnikor" tablets (100 and 150 mg/kg) contributed to the improvement of the heart function, as evidenced by the normalization of electrocardiographic parameters and heart mass ratio to the level of intact animals. It has been shown that the cardioprotective properties of "Viburnikor" tablets are exhibited by detecting anticytolic (decrease in the AST activity to the level of intact control) and antioxidant action (decrease in the level of TBA-AP in the myocardium of animals by 31 % ($p < 0.05$) and 33 % ($p < 0.05$), respectively, and a 1.6- and 1.7-fold increase in RG ($p < 0.05$) and catalase ($p < 0.05$) versus the control pathology).

Conclusions. It has been proven that the most pronounced membrane-stabilizing effect of the VOFLE studied is in the doses of 100 and 150 mg/kg. Cardioprotective properties of "Viburnikor" tablets have been determined on the model of catecholamine myocardiodystrophy by revealing anticytolic and antioxidant effects. By the intensity of the membrane-stabilizing and cardioprotective activity of the drugs studied, VOFLE and "Viburnikor" tablets are not inferior to the reference drugs.

Key words: *Viburnum opulus fruit liquid extract (VOFLE); "Viburnikor" tablets; membrane-stabilizing, antioxidant properties; cardioprotective activity; adrenaline-induced myocardiodystrophy*

Вступ. Усе більше досліджень демонструють, що використання препаратів та дієтичних добавок з біологічно активними речовинами (БАР) рослин успішно запобігають, контролюють або блокують важливі фактори серцево-судинних захворювань, зокрема такі, як окислювальний стрес і медіатори запалення [1, 2]. Терапевтичні властивості лікарських рослин зумовлено властивостями БАР, які вони містять. Відомо, що деякі рослинні БАР, такі, як флавоноїди катехін, кверцетин, ресвератрол, діосгенін, ізофлавоноїди запобігають розвитку серцево-судинних захворювань [3]. Тому пошук та фармакологічні дослідження нових потенційних кардіопротекторів рослинного походження, які виявляють високу ефективність та безпеку, залишаються актуальними й сьогодні [4].

Перспективною рослинною сировиною для створення нових лікарських препаратів для лікування серцево-судинних захворювань є калина звичайна (*Viburnum opulus L.*) та її плоди. Плоди калини містять флавоноїди, проціанідини, органічні кислоти (хлорогенову, розмаринову, аскорбінову) і мінерали (магній, ферум, селен тощо) [5]. З огляду на такий багатий склад БАР плодів калини ймовірно припустити наявність у них кардіопротекторних властивостей.

Метою роботи було дослідити мембраностабілізуювальні властивості калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР) та кардіопротекторну активність таблеток «Вібурнікор», розроблених на основі КЗПЕР.

Матеріали та методи. На кафедрі хімії природних сполук та нутриціології Національного фармацевтичного університету (НФаУ) під керівництвом д. фарм. н., професора О. П. Хворост та завідувача кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ, д. фарм. н., професора О. С. Шпичака шляхом екстракції калини звичайної плодів 30-50 % водно-етанольною сумішшю [6] отримано рослинну субстанцію з високим вмістом БАР (проціанідини, органічні кислоти, полісахариди, терпенові сполуки, стероїди, каротиноїди, аскорбінова кислота, хлорогенова кислота, розмаринова кислота, дубильні речовини,

флавоноїди, амінокислоти), а також мікро- та макроелементів [6]. За результатами дослідів *in vitro*, екстракт рідкий з плодів калини звичайної виявляє антимікробну та антиоксидантну активність [6]. Розробники запропонували нову рослинну субстанцію – калину звичайної плодів екстракт рідкий (далі за текстом – КЗПЕР), використану як АФІ для створення таблетованої лікарської форми під умовною назвою «Вібурнікор».

Таблетки «Вібурнікор» отримували методом прямого пресування з додаванням до рослинної субстанції КЗПЕР дозволених до медичного застосування допоміжних речовин. Одержану масу пресували на роторному таблетковому пресі, у результаті чого отримували таблетки діаметром 9 мм та масою 0,350 г з вмістом КЗПЕР 0,028 г.

З огляду на те що до складу калини звичайної плодів входять поліфенольні сполуки, органічні кислоти (хлорогенова, розмаринова, аскорбінова), що виявляють антиоксидантну активність [7], доцільним було дослідити мембраностабілізуювальні властивості КЗПЕР, а за результатами цього дослідження визначити ефективну дозу і вивчити кардіопротекторні властивості розроблених на основі КЗПЕР таблеток «Вібурнікор» на моделі адреналінової міокардіодистрофії.

Усі досліді було проведено на білих безпородних щурах, яких отримали з віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ННІПФ) НФаУ. Тварин утримували в кімнаті з контрольованими параметрами мікроклімату: температура повітря +18-22°C, відносна вологість повітря 50-65 %, світловий режим «12 годин день/ніч» [8]. З тваринами поводитись згідно з правилами «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» [9]. Проект плану з вивчення фармакологічної дії КЗПЕР та таблеток на його основі було схвалено комісією з питань біоетики НФаУ. Дослідження виконано відповідно до методичних рекомендацій [10], з дотриманням вимог Належної лабораторної практики [11].

Для вивчення мембраностабілізуючих властивостей КЗПЕР у системі *in vivo* обрали метод Jager F. C, заснований на визначенні ступеня спонтанного лізису мембран еритроцитів [12]. Для цього спектрофотометричним методом за довжини хвилі 540 нм визначали екстинкцію позаеритроцитарного гемоглобіну, що надходить у кров унаслідок гемолізу, викликаного пероксидним окисненням ліпідів (ПОЛ) мембран та індукованого киснем повітря.

Дослідження виконували на 36 білих безпородних щурах-самицях масою 150-180 г. Усіх тварин розподілили на 6 груп по 6 у кожній: 1 група – негативний контроль, тварини отримували розчинник (дистильовану воду) в об'ємі 1 мл/100 г тварини; 2, 3 і 4 групи – тварини, що отримували КЗПЕР дозою 50, 100, 150 мг/кг в об'ємі 1 мл/100 г тварини відповідно; 5 група – тварини, що отримували препарат порівняння – Кверцетин, гранули по 0,04 г/1 г (виробництва ПАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна, РП UA/0119/01/01, Наказ МОЗ України № 622 від 03.04.2023 р., серія 1861221, придатний до 12.25 р.) [13] у дозі 200 мг/кг; 6 група – тварини, які отримували олійний розчин вітаміну Е в дозі 50 мг/кг («Аевіт®») капсули по 100 мг виробництва АТ «Київський вітамінний завод», Україна, РП UA/7362/01/01, Наказ МОЗ України № 2119 від 17.09.2020 р., серія 70920, придатний до 09.23 р.) як класичний антиоксидантний препарат [12]. Дози Кверцетину та вітаміну Е перерахували, виходячи з рекомендованої дози для людини і зважаючи на міжвидові відмінності, згідно з методичними рекомендаціями [14].

Усі тварини дослідних груп у профілактичному режимі 1 раз на добу протягом 7 днів внутрішньошлунково отримували досліджувані засоби. На 8 добу досліду у тварин з хвостової вени натще брали кров і визначали ступінь гемолізу еритроцитів у всіх експериментальних групах за формулою: $X = ((E1 + E2) / 2 \times E3) \times 100 \%$, де X – ступінь гемолізу, %; E1, E2 – екстинкції першої і другої проб з робочим розчином; E3 – екстинкція проби з дистильованою водою.

На наступному етапі роботи вивчали кардіопротекторні властивості таблеток «Вібурнікор» дозою 100 і 150 мг/кг (у перерахунку на дозу КЗПЕР) на моделі експериментальної міокардіодистрофії у щурів, порівнюючи з фітокардіопротектором Кверцетином. У досліді було використано 30 білих самців щурів з вихідною масою 230-270 г віком 6-6,5 міс. на початок досліду. Усім тваринам експериментальних груп (крім інтактної) моделювали патологію міокардіодистрофії [15], яку ініціювали одноразовим підшкірним введенням 0,18 % розчину симпатоміметика адреналіну гідрохлориду в дозі 0,5 мг/кг (0,28 мл/кг) маси тіла. Тварин, яким моделювали міокардіодистрофію, розподілили на 5 груп: перша – тварини з модельованою міокардіодистрофією (контрольна патологія (КП), 6 тварин); друга і третя групи – тварини, які на тлі модельованої міокардіодистрофії отримували таблетки «Вібурнікор» у дозі 100 мг/кг (6 тварин) і 150 мг/кг (6 тварин) відповідно; четверта група –

тварини, які на тлі модельованої міокардіодистрофії отримували препарат порівняння – аналог за походженням – гранули Кверцетину (виробництва ПАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», серія 1861221, придатний до 12.25 р., 6 тварин) [13] у дозі 200 мг/кг. Дозу Кверцетину 200 мг/кг перерахували, виходячи з рекомендованої дози для людини та зважаючи на міжвидові відмінності, згідно з методичними рекомендаціями [14]. Для контролю використали тварин такого ж віку та маси тіла – п'яту групу, інтактний контроль (ІК, 6 тварин).

Таблетки «Вібурнікор» і препарат порівняння вводили тваринам у лікувально-профілактичному режимі 1 раз на добу протягом 7 днів, останній раз у день експерименту за 1 годину до введення і через 2 години (всього 8 разів) після введення кардіотоксину. Досліджувані об'єкти у вигляді водної суспензії (стабілізованої Твін-80) вводили внутрішньошлунково через металевий зонд в об'ємі 1 мл/100 г маси. Тварини інтактного контролю отримували очищену воду в аналогічному об'ємі. Кардіотоксичну дію адреналіну та протекторні властивості досліджуваних засобів оцінювали за виживаністю тварин (%), функціональним станом міокарда (показники ЕКГ), відносним коефіцієнтом маси серця (КМС, %), біохімічними показниками.

Через 24 години після введення адреналіну гідрохлориду у тварин під легким хлороформним наркозом реєстрували показники діяльності серця за допомогою електрокардіографа ЕК1Т 03М. Запис виконували за швидкості руху діаграмної стрічки 50 мм/с за умови II відведення. Розшифровуючи електрокардіограму, зважали на такі показники: RR – тривалість повного серцевого циклу; тривалість інтервалу PQ, який характеризує час розповсюдження збудження по передсердях; тривалість шлуночкового комплексу QRS та електричної систоли шлуночків – інтервалу Q-T; вольтаж зубців P, T і R. Розраховували показники: частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд./хв) як відношення часу (60 с) до тривалості серцевого циклу RR та систолічний показник (СП) як відношення тривалості інтервалу QT до тривалості серцевого циклу RR (QT/RR, %) [10].

Після проведення ЕКГ-дослідження тварин виводили з експерименту під легким інгаляційним наркозом, збирали кров для приготування сироватки; виконували розтин грудного відділу, вилучали серце, потім визначали абсолютну масу серця (г) і вираховували відносний коефіцієнт маси серця (КМС, %) за формулою: $KMC = \text{маса серця} (g) / \text{маса тварини} (g) \times 100 \%$.

Антицитолітичні властивості досліджуваних засобів вивчали за активністю аспаратамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові, для чого використовували набори виробництва «Лаксема» (Чехія).

Інтенсивність ПОЛ у гомогенаті серця визначали за вмістом продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) [10]. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за активністю каталази та відновленого глутатіону (ВГ) [10]. Для їх визначення проводили гомогенізацію наважок серця у скляному гомогенізаторі з тefлоновим товчачиком.

Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики (середнє значення та його стандартна похибка, $M \pm m$) з використанням параметричних (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, критерій Ньюмена-Кеульса) та непараметричних методів аналізу (критерій Крускала-Волліса, Манна-Вітні). Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. Для отримання статистичних висновків використовували стандартний пакет програм STATISTICA (версія 6) [16].

Результати та їх обговорення. Результати проведеного експерименту з вивчення мембраностабілізуючих властивостей досліджуваних засобів наведено в табл. 1.

У процесі експерименту зниження ступеня спонтанного гемолізу проти групи негативного контролю спостерігали в усіх тварин дослідних груп, але під впливом КЗПЕР у дозі 50 мг/кг воно не було достовірне. Мембраностабілізуюча дія КЗПЕР була дозозалежною: 11 %, 22 % і 34 % за використання у дозі 50, 100 і 150 мг/кг відповідно. Препарат порівняння гранули Кверцетину (табл. 1) виявляв мембраностабілізуючий вплив на мембранні структури еритроцитів на рівні 26 %, а мембраностабілізуюча активність препарату порівняння вітаміну Е була 28 %.

Загалом за виразністю мембраностабілізуючої активності КЗПЕР у дозі 100 і 150 мг/кг не поступався препаратам порівняння, тому для вивчення кардіопротекторних властивостей вибрали саме такі його дози.

У генезі розвитку більшості серцево-судинних захворювань важливе місце відводять стресу як фактору ризику, ініціація якого передбачає патогенний вплив катехоламінів, а саме адреналіну [17, 18]. Адреналін має як прямий негативний вплив на міокард, так і опосередкований суттєвими порушеннями метаболізму, що призводить до незворотного ушкодження кардіоміоцитів [19, 20]. Надфізіологічний рівень катехоламінів у плазмі крові насамперед сприяє порушенню гомеостазу ліпідів міокарда та спричиняє порушення ліпідного метаболізму в серці, що своєю чергою посилює ліпотоксичність і процеси ПОЛ [21]. На тлі інтенсифікації ПОЛ у міокарді

посилюються також цитолітичні процеси, що призводить до порушень функції серця. Визначальним за таких умов є стан антиоксидантної системи, що протидіє процесам ПОЛ [22].

З огляду на вищезазначене застосування антиоксидантів, зокрема рослинних, які гальмують утворення вільних радикалів та підвищують активність антиоксидантного захисту [7, 12] в разі катехоламінової міокардіопатії, є доцільним.

Результати дослідження кардіопротекторної активності таблеток «Вібурнікор» на моделі адреналінової міокардіодистрофії наведено в табл. 2 і 3.

В експерименті після підшкірного введення 0,1 % розчину адреналіну (0,28 мл/кг) у групі контрольної патології одна тварина (17 %) загинула, що узгоджується з даними інших дослідників [12]. У групах тварин, яким вводили досліджувані засоби, загибелі тварин не було.

На ЕКГ у тварин з групи контрольної патології (табл. 2) спостерігали такі зміни: збільшення ЧСС ($p < 0,05$ проти ІК) і СП ($p < 0,05$ проти ІК), що свідчить про зниження скоротливої функції міокарда; зменшення інтервалу PQ (на 11 %), що свідчить про прискорення передсердієво-шлуночкової провідності; розширення інтервалу QT ($p < 0,05$ проти ІК) і комплексу QRS ($p < 0,05$ проти ІК); зниження амплітуди зубця Р ($p < 0,05$ проти ІК) і чисельне зниження зубця R, що свідчить про порушення збудження передсердь у тварин з КП. Про розвиток ішемії міокарда свідчать зміщення сегмента ST щодо ізолінії ($p < 0,05$ проти ІК) та тупий зубець T ($p < 0,05$ проти ІК).

Адреналінова міокардіодистрофія у тварин з групи КП супроводжувалася достовірним підвищенням у 1,2 раза показника КМС (табл. 2), що перевищує аналогічний показник тварин групи ІК та опосередковано свідчить про наявність запально-дистрофічного процесу в міокарді і розвиток набряку. Крім того, розвиток ішемії серцевого м'язу у тварин з групи КП супроводжувався значущим підвищенням у 1,5 раза рівня ферменту – маркера цитолізу кардіоміоцитів – АсАТ (табл. 3).

Посилення процесів ПОЛ у міокарді тварин із групи КП підтверджено достовірним проти ІК (табл. 3)

Таблиця 1

Ступінь спонтанного гемолізу (%) під впливом досліджуваних засобів та мембраностабілізуюча активність (%), $M \pm m$

Експериментальні групи (n=6)	Ступінь спонтанного гемолізу, %	Мембраностабілізуюча активність, %
Негативний контроль	27,04 ± 0,91	–
КЗПЕР, 50 мг/кг	24,05 ± 1,83 **/#/##/®	11
КЗПЕР, 100 мг/кг	21,09 ± 0,95*	22
КЗПЕР, 150 мг/кг	17,86 ± 0,72*	34
Кверцетин, 200 мг/кг	19,90 ± 1,07*	26
Вітамін Е, 50 мг/кг	19,37 ± 0,49*	28

Примітки: для визначення статистичних результатів використовували дисперсійний аналіз і критерій Ньюмена-Кеульса, а також метод Крускала-Волліса і критерій Манна-Вітні; * – відхилення достовірні проти негативного контролю, $p < 0,05$; ** – відхилення достовірні проти КЗПЕР у дозі 100 мг/кг, $p < 0,05$; # – відхилення достовірні проти КЗПЕР у дозі 150 мг/кг, $p < 0,05$; ## – відхилення достовірні проти Кверцетину, $p < 0,05$; ® – відхилення достовірні проти вітаміну Е, $p < 0,05$; n – кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 2

Вплив досліджуваних засобів на виживання тварин, показники ЕКГ та коефіцієнт маси серця щурів з моделлю адреналінової міокардіодистрофії, $M \pm m$, $n=6$

Показники	Інтактний контроль (ІК)	Адреналінова міокардіодистрофія			
		Контрольна патологія (КП)	Таблетки «Вібурнікор»		Кверцетин, 200 мг/кг
			100 мг/кг	150 мг/кг	
Виживання, %	-	83	100	100	100
ЧСС, уд./хв	410 ± 6,11	456 ± 5,50*	419 ± 6,07**	430 ± 11,33**	425 ± 9,42**
СП, %	42 ± 1,08	58 ± 1,55*	45 ± 1,21**	46 ± 0,92**	46 ± 1,61**
PQ, с	0,053 ± 0,002	0,047 ± 0,002	0,050 ± 0,002	0,051 ± 0,002	0,054 ± 0,003
QRS, с	0,014 ± 0,001	0,019 ± 0,001*	0,016 ± 0,000**/Г#	0,014 ± 0,001**	0,014 ± 0,001**
QT, с	0,062 ± 0,002	0,078 ± 0,002*	0,065 ± 0,002**	0,065 ± 0,002**	0,065 ± 0,002**
R, мВ	0,63 ± 0,07	0,53 ± 0,06	0,65 ± 0,03	0,58 ± 0,05	0,60 ± 0,08
P, мВ	0,11 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,08 ± 0,01®	0,10 ± 0,01	0,10 ± 0,01
T, мВ	0,20 ± 0,03	0,10 ± 0,01*	0,18 ± 0,01**	0,22 ± 0,01**	0,19 ± 0,01**
Зміщення ST, мВ	0,023 ± 0,003	0,036 ± 0,002*	0,028 ± 0,005**/#	0,017 ± 0,002**	0,021 ± 0,001**
KMC, %	0,31 ± 0,01	0,36 ± 0,01*	0,33 ± 0,01**	0,32 ± 0,01**	0,32 ± 0,02**

Примітки: для визначення статистичних результатів використовували дисперсійний аналіз і критерій Ньюмена-Кеульса, а також метод Крускала-Воліса і критерій Манна-Вітні; * – відхилення достовірні проти групи ІК, $p < 0,05$; ** – відхилення достовірні проти групи КП, $p < 0,05$; # – відхилення достовірні проти групи таблеток «Вібурнікор» у дозі 150 мг/кг, $p < 0,05$; ® – відхилення достовірні проти групи Кверцетину, $p < 0,05$; n – кількість тварин у кожній групі.

підвищенням ТБК-АП у кардіоміоцитах у 1,7 раза ($p < 0,05$), що відбувалося на тлі виснаження пулу антиоксидантів: зниження вмісту ВГ у 1,7 раза ($p < 0,05$) і активності антиоксидантного ферменту каталази у 2,2 раза ($p < 0,05$) проти тварин з групи ІК.

Уведення таблеток «Вібурнікор» у дозах (за КЗПЕР) 100 мг/кг і 150 мг/кг в умовах адреналінової міокардіодистрофії покращувало динаміку показників ЕКГ (табл. 2): значуще знизило ЧСС ($p < 0,05$ проти КП) і СП ($p < 0,05$ проти КП), нормалізувало інтервал QT ($p < 0,05$ проти КП) і комплекс QRS ($p < 0,05$ проти КП), що свідчить про позитивний вплив на передсердієво-шлуночкову провідність серця у тварин після введення кардіотоксину. Під впливом досліджуваних таблеток «Вібурнікор» спостерігали тенденційне збільшення щодо КП вольтажу зубців Р (на 60 % для дози 100 мг/кг і на 100 % для дози 150 мг/кг) і зубця Т

($p < 0,05$ проти КП). Також спостерігали достовірні зміни сегмента ST ($p < 0,05$ проти КП), із цим нормалізувальний вплив таблеток «Вібурнікор» у дозі 150 мг/кг був більш виразним, якщо порівнювати з дозою 100 мг/кг ($0,017 \pm 0,002$ проти $0,028 \pm 0,005$, $p < 0,05$).

Таблетки «Вібурнікор» в обох дозах нормалізували зміни біохімічних показників, що їх спричинив адреналін (табл. 3). Про зменшення ступеня ішемічно-деструктивних і цитолітичних процесів у міокарді свідчить достовірне щодо групи КП зниження активності маркера цитолізу АсАТ до рівня інтактного контролю під впливом обох доз. Таблетки «Вібурнікор» в обох дозах 100 і 150 мг/кг зменшували інтенсивність процесів ПОЛ: достовірне зниження рівня ТБК-АП у міокарді тварин відповідно на 31 % ($p < 0,05$) і на 33 % ($p < 0,05$) щодо КП. Зниження рівня

Таблиця 3

Вплив досліджуваних засобів на показники цитолізу, ПОЛ та антиоксидантного захисту у тканині міокарда щурів з моделлю адреналінової міокардіодистрофії, $M \pm m$, $n=6$

Показники	Інтактний контроль (ІК)	Адреналінова міокардіодистрофія			
		Контрольна патологія (КП)	Таблетки «Вібурнікор»		Кверцетин, 200 мг/кг
			100 мг/кг	150 мг/кг	
Сироватка крові					
АсАТ, ммоль/л*год	1,68 ± 0,08	2,56 ± 0,16*	1,91 ± 0,10**	1,78 ± 0,06**	1,73 ± 0,12**
Гомогенат серця					
ТБК-АП, мкмоль/г	54,70 ± 6,72	95,72 ± 5,99*	66,02 ± 4,87**	64,10 ± 6,45**	48,08 ± 2,74**
Каталаза, мкмоль/(хв · г)	45,23 ± 1,27	20,19 ± 2,99*	33,60 ± 1,63*/**	36,19 ± 1,86*/**	29,99 ± 4,57*/**
ВГ, мкмоль/г	3,57 ± 0,21	2,10 ± 0,06*	3,27 ± 0,25**	3,60 ± 0,22**	3,81 ± 0,21**

Примітки: для визначення статистичних результатів використовували дисперсійний аналіз і критерій Ньюмена-Кеульса, а також метод Крускала-Воліса і критерій Манна-Вітні; * – відхилення достовірні проти групи ІК, $p < 0,05$; ** – відхилення достовірні проти групи КП, $p < 0,05$.

ТБК-АП у серці щурів відбувалося на тлі збереження пулу антиоксидантів: підвищення в 1,6 і 1,7 рази як ВГ ($p < 0,05$), так і каталази ($p < 0,05$) проти КП відповідно в дозах 100 мг/кг і 150 мг/кг. Отримані дані свідчать про ефективність таблеток «Вібурнікор».

Препарат порівняння Кверцетин, у якого вже раніше було доведено антиоксидантні та кардіопротекторні властивості [13], на моделі адреналінової міокардіодистрофії чинив позитивний вплив на електрокардіографічні показники функції серця та показники цитолізу і стану прооксидантно/антиоксидантних процесів у міокарді щурів. Більшість показників у тварин групи препарату порівняння не відрізнялись від таких у щурів з групи ІК (табл. 3). Фармакологічні властивості Кверцетину зумовлено виразною антиоксидантною активністю. Також Кверцетин виявляє протизапальний ефект, зумовлений блокадою ліпооксигеназного метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Кардіопротекторні властивості препарату також пов'язані з підвищенням енергетичного забезпечення кардіоміоцитів завдяки антиоксидантному впливові та поліпшенню кровообігу [13].

Отримані результати ефективності препарату порівняння Кверцетину та досліджуваного нового засобу таблеток «Вібурнікор» на моделі катехоламінової міокардіодистрофії доводять важливість антиоксидантних властивостей у її прояві, тобто здатності гальмувати окислювальний стрес, який виникає в результаті надмірного впливу катехоламінів [17], що відбувається зокрема внаслідок стресових ситуацій.

Ймовірно припустити, що кардіопротекторна активність таблеток «Вібурнікор», які містять КЗПЕР, реалізується шляхом гальмування процесів ПОЛ за рахунок визначених прямих антиоксидантних властивостей (здатності перехоплювати вільні радикали), посилення антиоксидантного захисту й антицитолічних властивостей, які певною мірою є наслідком антиоксидантної дії. Таким БАР КЗПЕР, як проціанідини, органічні кислоти, терпенові сполуки, стероїди, каротиноїди, аскорбінова, хлорогенова, розмаринова кислоти, дубильні речовини, флавоноїди, притаманні антиоксидантні властивості [7].

Загалом за виразністю кардіопротекторної активності таблетки «Вібурнікор» в обох дозах 100 і 150 мг/кг не поступалися препарату порівняння.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Доведено, що найвиразнішу мембраностабілізуювальну дію досліджуваній КЗПЕР виявляє у дозах 100 і 150 мг/кг. На моделі катехоламінової міокардіодистрофії доведено кардіопротекторні властивості таблеток «Вібурнікор», які реалізуються шляхом виявлення антицитолічної та антиоксидантної дії. За виразністю мембраностабілізуювальної та кардіопротекторної активності досліджувані засоби (КЗПЕР та таблетки «Вібурнікор») не поступалися препаратом порівняння – вітаміну Е та Кверцетину.

Отримані результати свідчать про перспективність дослідження калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР) і таблеток «Вібурнікор», розроблених на його основі, для створення нових лікарських засобів кардіопротекторної дії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Prevention and treatment of cardiovascular diseases with plant phytochemicals: A review / R. K. Bachheti et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022. Vol. 2022. Article ID 5741198. 21 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/5741198>.
2. Pop R. M., Popolo A., Trifa A. P., Stanciu L. A. Phytochemicals in cardiovascular and respiratory diseases: evidence in oxidative stress and inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. Vol. 2018. Article ID 1603872. 3 p. DOI: 10.1155/2018/1603872.
3. Vasanthi H., Shrishrimal N., Das D. Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Current Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 19 (14). P. 2242–2251. DOI: 10.2174/092986712800229078.
4. Thomford N., Senthebane D., Rowe A., Munro D., Seele P., Maroyi A., Dzobo K. Natural products for drug discovery in the 21st century: innovations for novel drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19 (6). P. 1578. DOI: 10.3390/ijms19061578.
5. Носаль М. А., Носаль І. М. Лікарські рослини і способи їх застосування в народі. Київ, 2013. 324 с.
6. Спосіб одержання засобу з антимікробною та антиоксидантною активністю : пат. на корисну модель № 150941 Україна. № у 202106958 ; заявл. 06.12.2021 ; опубл. 11.05.2022. Бюл. № 19.
7. Антиоксиданти: клініко-фармакологічний аспект / И. С. Чекман и др. *Український медичний часопис*. 2014. № 1 (99). С. 36-39.
8. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдинова Г. А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ : Авіцена. 2002. 156 с.
9. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). *The Rules Governing Medicinal Products in the European Community*. 1991. Vol. 1. P. 145-146.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена. 2001. 528с.
11. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2009. 27 с.
12. Зайченко Г. В., Міщенко О. Я., Шаріфов Х. Ш., Халєєва, О. Л. Дослідження мембраностабілізуювальних властивостей густого екстракту з листя персика звичайного. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали III міжнар. наук.-практ. конф., 14-15 берез. 2019 р. / у 2-х т. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 80-84.*
13. Квертин – комплексний вплив на ішемічну хворобу серця. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2019. № 12 (457). URL: <https://health-ua.com/article/43335-kvertin--kompleksnij-vpliv-na-shemchnu-hvorobu-sertca>.
14. Nair A. B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm*. 2016. Vol. 7 (2). P. 27–31.

15. Antioxidant and anticytolytic activity of Parsnip (*Pastinaca sativa* L.) herb thick extract in conditions of catecholamine myocardiodystrophy in rats / N. Symonenko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. № 1 (35). P. 70–76.
16. Бондаренко Я. С., Кравченко С.В. Посібник до вивчення дисципліни “Статистичний аналіз даних”. Дніпро : Ліра, 2018. 40 с.
17. Boland T. A., Lee V. H., Bleck T. P. Stress-induced cardiomyopathy. *Crit. Care Med*. 2015. Vol. 43 (3). P. 686–693.
18. Acute catecholamine exposure causes reversible myocyte injury without cardiac regeneration / M. Wallner et al. *Circulation Research*. 2016. Vol. 119 (7). 865–879. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308687.
19. Wang A. R., Dean S. A., Grebe S. K., Hood I. C. Fatal catecholamine-induced cardiotoxicity associated with pheochromocytoma: Report of a postpartum case and review of the literature. *Acad. Forensic Pathol*. 2016. Vol. 6 (2). P. 315-324.
20. Хара М. Р., Шкумбатюк О. В., Кучирка Л. І. Характеристика ступеня пошкодження міокарда адреналіном у щурів різної статі залежно від тривалості спостереження та рівня статевих гормонів. *Вісник морфології*. 2014. Т. 20, № 2. С. 372-375.
21. Omerovic E. How to think about stress-induced cardiomyopathy? – Think “out of the box”! *Scand. Cardiovasc. J*. 2011. Vol. 45 (2). P. 67–71.
22. Безкоровайна Г. О., Кліщ І. М., Хара М. Р. Статеві відмінності вільнорадикальних процесів у міокарді при ушкодженні адреналіном на тлі світлової депривації. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 4. С. 13–19.

REFERENCES

1. Bachheti, R. K., Worku, L. A., Gonfa, Y. H., Zebeaman, M., Pandey, D. P., Bachheti, A. (2022). Prevention and treatment of cardiovascular diseases with plant phytochemicals: A review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, ID 5741198, 21. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/5741198>
2. Pop, R. M., Popolo, A., Trifa, A. P., Stanciu, L. A. (2018). Phytochemicals in cardiovascular and respiratory diseases: evidence in oxidative stress and inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, ID 1603872, 3. doi: 10.1155/2018/1603872.
3. Vasanthi, H., Shrishrimal, N., Das, D. (2012). Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Current Medicinal Chemistry*, 19 (14), 2242–2251. doi: 10.2174/092986712800229078.
4. Thomford, N., Senthebane, D., Rowe, A., Munro, D., Seele, P., Maroyi, A. Et al. (2012). Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Current Medicinal Chemistry*, 19 (14), 2242–2251. doi: 10.2174/092986712800229078.
5. Nosal, M. A., Nosal, I. M. (2013). Medicinal plants and methods of their use among the people. Kyiv.
6. Shpychak O. S., Yaroshenko A. O., Hovorost O. P., Skrebtsova K. S. (2022). U.S. Pat. No. 150941. Kharkiv.
7. Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Gorchakova, N. A., Kucherenko, L. I., Bukhtiyarova, N. V., Pogotova, G. A. (2014). Antioxidants: clinical and pharmacological aspect. *Ukrainian medical journal*, 1 (99), 36-39.
8. Kozhem'yakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdinova, G. A. (2002). Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them. Kyiv : Avicenna.
9. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). (1991). *The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. Vol. 1*, 145-146.
10. Stefanov, O. V. (2001). Preclinical research of medicines. Kyiv : Avicenna.
11. Medicines. Good laboratory practice. (2009). Kyiv : Ministry of Health of Ukraine.
12. Zaichenko, G. V., Mishchenko, O. Ya., Sharifov, H. Sh., Khaleeva, O. L. (2019). *Medicines for humans. Modern problems of pharmacotherapy and drug prescription* : materials of the 3rd international science and practice conf. (March 14-15, 2019). Kharkiv : NFaU.
13. Quertin – a complex effect on coronary heart disease. (2019). Medical newspaper «Health of Ukraine of the 21st Century», 12 (457). Available at: <https://health-ua.com/article/43335-kvertin--kompleksnij-vpliv-na-shemchnu-hvorobu-sertcy>
14. Nair, A. B., Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm*, 7(2), 27–31.
15. Symonenko, N., Shpychak, O., Mishchenko, O., Kyslychenko, V., Shpychak, T., Graschenkova, S. (2022). Antioxidant and anticytolytic activity of Parsnip (*Pastinaca sativa* L.) herb thick extract in conditions of catecholamine myocardiodystrophy in rats. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (35), 70–76.
16. Bondarenko, Ya. S., Kravchenko, S. V. (2018). Guide to studying the discipline «Statistical data analysis». Dnipro : Lyra.
17. Boland, T. A., Lee, V. H., Bleck T. P. (2015). Stress-induced cardiomyopathy. *Crit. Care Med*, 43 (3), 686–693.
18. Wallner, M., Duran, J. M., Mohsin, S., Troupes, C. D., Vanhoutte, D., Borghetti, G. et al. (2016). Acute catecholamine exposure causes reversible myocyte injury without cardiac regeneration. *Circulation Research*, 119 (7), 865–879. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308687
19. Wang, A. R., Dean, S. A., Grebe, S. K., Hood, I. C. (2016). Fatal catecholamine-induced cardiotoxicity associated with pheochromocytoma: Report of a postpartum case and review of the literature. *Acad. Forensic Pathol*, 6 (2), 315-324.
20. Khara, M. R., Shkumbatyuk, O. V., Kuchyrka, L. I. (2014). Characterization of the degree of damage to the myocardium by adrenaline in rats of different sexes depending on the duration of observation and the level of sex hormones. *Bulletin of morphology*, 20 (2), 372-375.
21. Omerovic, E. (2011). How to think about stress-induced cardiomyopathy? – Think “out of the box”! *Scand. Cardiovasc. J*, 45 (2), 67–71.
22. Bezkorovaina, G. O., Klish, I. M., Hara, M. R. (2019). Gender differences in free radical processes in the myocardium during damage by adrenaline against the background of light deprivation. *Medicinal and Clinical Chemistry*, 21 (4), 13–19.

Відомості про авторів:

Ярошенко А. О., аспірантка кафедри промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: alina.yaroshenko1989@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4054-6206>

Мищенко О. Я., докторка фармацевтичних наук, професорка, завідувачка кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.
E-mail: mishchoksana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>

Шпичак О. С., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.
E-mail: shpychak.oleg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Information about authors:

Yaroshenko A. O., postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy and Economics, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: alina.yaroshenko1989@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4054-6206>

Mishchenko O. Ya., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Clinical Pharmacology Department, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: mishchoksana@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>

Shpychak O. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Pharmacy and Economics, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine.
E-mail: shpychak.oleg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Надійшла до редакції 30.07.2023 р.