

К. О. Калько<sup>1</sup>, М. А. Мірзебасов<sup>2</sup>

## **Вплив Атерофітону на гістоструктуру печінки за експериментального метаболічного синдрому в сирійських золотавих хом'яків**

<sup>1</sup>Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, м. Одеса<sup>2</sup>Луганський державний медичний університет, м. Рівне

*Ключові слова:* кріотехнологія, Атерофітон, печінка, експериментальний метаболічний синдром, сирійські золотаві хом'яки

Метаболічний синдром (МС) є глобальною проблемою здоров'я населення нашої планети [1]. Це тісно пов'язано зі способом життя з висококалорійною їжею, що викликає ожиріння та порушення ліпідного обміну [1–3]. Молекулярне пошкодження внаслідок надмірного окиснювального стресу відіграє важливу роль у розвитку інсулінорезистентності та ускладнень МС [4]. Дуже складним є зв'язок між резистентністю до інсуліну, МС і неалкогольною жировою хворобою печінки [5]. Водночас епідеміологічне дослідження показало, що споживання поліфенолів негативно корелює зі захворюваністю на МС і неалкогольною жировою хворобою печінки [6].

Природні поліфеноли є дуже поширеним класом рослинних сполук, що містять різноманітні фенольні структурні одиниці, які є потужними антиоксидантами та протизапальними агентами в рослинах. Поліфеноли складаються з флавоноїдів (флаванолі, антоціанідини, антоціани, ізофлавонони тощо) і нефлавоноїдів (фенольні кислоти, стильбени та лігнани).

Сучасні фармакологічні дослідження довели, що поліфеноли можуть знижувати артеріальний тиск, покращувати ліпідний обмін, знижувати рівень глюкози в крові та зменшувати

масу тіла й тим самим запобігати або полегшувати перебіг МС. В іншому огляді з клінічних досліджень встановлено, що доповнення дієти біологічно активними добавками на основі поліфенолів з екстрактів або окремих фенольних речовин особливо у високих дозах сприяло полегшенню перебігу кластерів МС (ожиріння, дисліпідемія, артеріальний тиск і глікемія) і супутніх ускладнень (оксидантний стрес і запалення) [7].

Фітозасобом комплексного складу на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС), що отримана за інноваційним методом кріотехнологічної обробки, є дієтична добавка (ДД) «Атерофітон» виробництва Науково-виробничої фармацевтичної компанії (НВФК) «ЕЙМ» [8]. Таблетки «Атерофітон» отримані за технологією кріогенного подрібнення [9]. Недостатність традиційних способів отримання біологічно-активних речовин (БАР) з рослинної сировини дотепер не дозволяло отримувати дійсно ефективні препарати. Технологія кріо-подрібнення виключає всі недоліки традиційних способів отримання БАР і сьогодні визнана найефективнішою з усіх існуючих. Згідно з рекомендаціями до застосування ДД «Атерофітон», вона може бути застосована як джерело БАР, що сприяють нормалізації рівня холестеролу крові та покращанню стану стінок судин [10]. Враховуючи, що дисліпідемія є однією з детермінант МС й патогене-

тично пов'язана з розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки, ми обрали ДД «Атерофітон» для дослідження ефективності при МС.

*Мета дослідження* – вивчення впливу ДД «Атерофітон» на морфологічний стан печінки за умов експериментального МС (ЕМС) у сирійських золотавих хом'яків.

**Матеріали та методи.** До складу досліджуваної ДД, таблеток «Атерофітон» виробництва НВФК «ЕЙМ», входить така ЛРС у перерахунку на 1 таблетку: квітки гречки посівної – 85 мг; листя барвінка малого – 85 мг; листя брусниці – 85 мг; плоди шипшини – 85 мг; листя берези – 85 мг; кора жостеру – 50 мг; хвоя сосни – 50 мг; квітки глоду – 43 мг; кореневища з корінням левзеї – 43 мг; трава буркуну лікарського – 43 мг; насіння каштана кінського – 43 мг; листя м'яти перцевої – 43 мг; трава хвоща польового – 43 мг; стовпчики з приймочками кукурудзи – 43 мг [8, 10].

Як препарати порівняння в дослідженні використаний метформін (Сіофор, таблетки 500 мг № 60, виробництва Берлінхеми, Німеччина) [11, 12] та фітозбір «Арфазетин» (пакетики по 1,5 г ПрАТ «Ліктрави», Україна) [13]. Метформін є представником групи бігуанідів, препаратом 1 лінії у хворих на МС і цукровий діабет типу 2 [11]. Препарат порівняння фітозбір «Арфазетин» містить: чорниці звичайної пагонів – 0,2 г, квасолі звичайної стулок плодів – 0,2 г, елеутерококу колючого кореневищ і коренів – 0,15 г, шипшини плодів – 0,15 г, хвоща польового трави – 0,1 г, звіробою трави – 0,1 г, ромашки квіток – 0,1 г у перерахунку на 1,0 г пакетованого збору [13].

Вплив досліджуваної ДД «Атерофітон» і препаратів порівняння на структуру тканини печінки хом'яків за умов ЕМС було проведено на базі

Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету, атестованого Державним експертним центром МОЗ України. Під час експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію з природним світловим режимом «день-ніч» і вільним доступом до пиття та корму. Усі маніпуляції проводили відповідно до положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» [14]. Проведення експерименту узгоджено з Комісією з питань біоетики НФаУ (протокол від 25 червня 2021 р. № 5).

Усього в експерименті використано 30 сирійських золотавих хом'яків-самців віком 12 тижнів, вагою 150–185 г по 6 осіб у кожній експериментальній групі. ЕМС у сирійських золотавих хом'яків викликали перебуванням тварин протягом 24 днів на харчовому раціоні, збагаченому фруктозою (60 % від загального добового раціону з повною заміною води на 10 % розчин фруктози) [15]. Верифікацію моделі ЕМС проводили на 14 день досліду за зростанням рівня базальної глюкози (у 2,2 разу,  $p < 0,05$ ), інсуліну (у 3,6 разу,  $p < 0,05$ ) та інтегрального показника НОМА-IR більше ніж у 7 разів ( $p < 0,05$ ) за розвитком дисліпідемії, про що свідчило збільшення вмісту загальних ліпідів на 53,5 % ( $p < 0,05$ ), холестеролу на 32,5 % ( $p < 0,05$ ), ароВ на 47,2 % ( $p < 0,05$ ) та ТГ у 2,4 разу ( $p < 0,05$ ), за розвитком запалення низьких градацій: зростання рівня прозапальних цитокінів: ІЛ-1 $\beta$  у 2,0 разу та ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  у 2,8 разу.

Об'єктом дослідження стала печінка сирійських золотавих хом'яків наступних експериментальних груп: І група – інтактний контроль,

хом'яки, які споживали збалансований за набором білків, жирів, вуглеводів, необхідних мікроелементів і вітамінів харчовий раціон; II група – контрольна патологія, хом'яки, які протягом 24 днів отримували харчовий раціон, що був на 60 % збагачений фруктозою; III група – Атерофітону, хом'яки, які протягом 10 останніх днів моделювання МС отримували внутрішньошлунково (в/ш) таблетки «Атерофітону» у дозі 255 мг/кг [16]; IV група – метформіну, хом'яки, які протягом 10 останніх днів моделювання МС отримували в/ш метформін у дозі 60 мг/кг [16]; V група – хом'яки, які протягом 10 останніх днів моделювання МС отримували в/ш збір «Арфазетин» у дозі 16 мл/кг настою на добу [16], який готували за правилами приготування настоїв, що наведено в інструкції до медичного застосування в підпункті «спосіб застосування» [17].

Вибір дози досліджуваної ДД «Атерофітон» проводили на основі рекомендації щодо застосування дієтичної добавки, яка вказана на упаковці засобу (середня терапевтична доза для людини масою тіла 70 кг складає 4250 мг на добу:  $4250 \text{ мг}/70 \text{ кг} = 60,70 \text{ мг/кг}$ , відповідно, враховуючи коефіцієнт видової чутливості доза для тварин складає 255 мг/кг дієтичної добавки на добу) [16]. Перед застосуванням таблетку ДД «Атерофітон» подрібнювали в ступці та додавали розчинник, воду дистильовану з розрахунку 0,5 мл розчину на 100 г тварини. Добову дозу ДД «Атерофітон» розділяли на 2 прийоми.

Доза препарату порівняння фітозбору «Арфазетин» підібрана, спираючись на рекомендації щодо дозування настоек та інструкцію до медичного застосування препарату (середня терапевтична доза для людини масою тіла 70 кг складає 260 мл настою на

добу:  $260 \text{ мл}/70 \text{ кг} = 3,7 \text{ мл/кг}$ , відповідно враховуючи коефіцієнт видової чутливості доза для тварин складає 16 мл/кг настою на добу) [16, 17]. Настій готували щоденно *ex tempore*, а добову дозу настою розділяли на 2 прийоми та застосовували його в теплому вигляді.

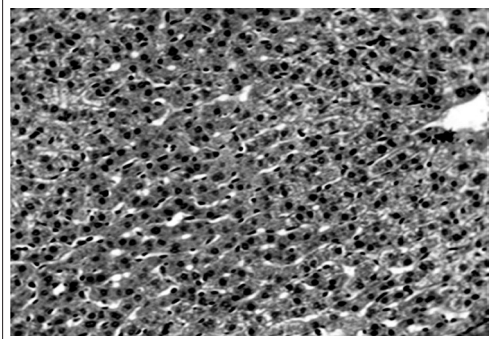
Дозу метформіну розраховували також за допомогою коефіцієнта видової чутливості (середня добова доза для людини масою тіла 70 кг складає 1000 мг/добу;  $1000 \text{ мг}/70 \text{ кг} = 14,3 \text{ мг/кг}$  для людини). Добова доза для щурів і сирійських золотавих хом'яків склала 60 мг/кг метформіну на добу [16]. Перед застосуванням таблетку подрібнювали в ступці та додавали розчинник, воду дистильовану з розрахунку 0,5 мл розчину на 100 г тварини. Добову дозу метформіну розділяли на 2 прийоми.

Евтаназію тварин здійснювали в CO<sub>2</sub>-камері на другий день після закінчення введення досліджуваної ДД «Атерофітон» і препаратів порівняння. Вилучали печінку, тканинний матеріал фіксували в 10 % розчині формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої міцності, заливали в парафін. Парафінові блоки зі зразками тканини печінки різали на санному мікромомі МС-1, зрізи монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном та еозином. Для верифікації нейтральних жирів окремо зразки печінки після фіксації у формаліні різали на мікромомі, що заморожує, зрізи фарбували суданом IV [18, 19]. Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum L 30 (03), фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

## Результати та їх обговорення.

Структура печінкової паренхіми в інтактних хом'яків була типовою для гризунів, складалася з часточок, межа між якими визначалася тільки за розташуванням триад – порталних трактів (зон проходження гілок печінкової артерії, зворотної вени та жовчної протоки). Зони триад – вузькі, сполучна тканина навкруги них дуже обмежена за об'ємом. Печінкові часточки склалися з добре виразних балок – тяжів гепатоцитів, що розходилися від центральної вени радіально. Гепатоцити в різних відділах печінкових часточок були характерної форми та розміру, цитоплазма рівномірно пофарбованою, оптично щільною, не містила включень, що видні при світловій мікроскопії. Ядра гепатоцитів – нормохромні, центрально розташовані, містили 1–2 ядерця. Кількість двоядерних гепатоцитів – достатня. Синусоїдальні гемокапіляри між печінковими балками помірно розширені, містили звичайну кількість лімфоїдних клітин. Міжчасточкові та внутрішньочасточкові вени, центральні збиральні вени й артерії порталних трактів без ознак повнокров'я. Клітини Купфера без особливостей. Фарбування суданом не виявило накопичення жиру в цитоплазмі клітин (рис. 1–2).

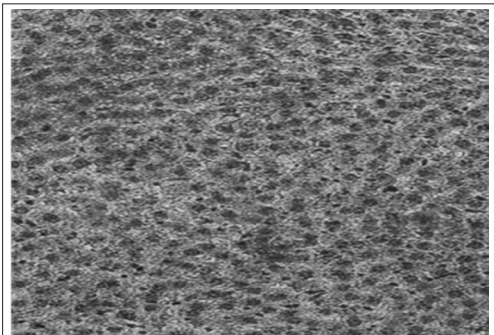
У хом'яків групи контрольної патології з ЕМС виявлена виразна дифузна зерниста дистрофія гепатоцитів. Об'єм клітин дещо збільшений, вони набрякли, навколо ядер або вздовж клітинних мембран видно залишки слабко-еозинофільної зернистої цитоплази. Гепатоцити дуже щільно прилягають один до одного, що призводить до виразного звуження просвітів синусоїдальних кровоносних капілярів, їх можна бачити лише завдяки клітинам Купфера, які знаходяться в активірованому стані, а місцями виразно пролі-



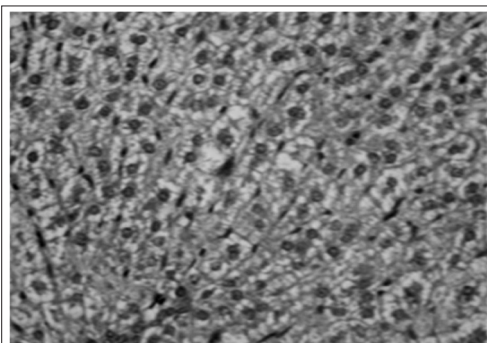
*Рис. 1. Мікропрепарат печінки інтактного сирійського хом'яка: відсутність змін у структурі печінкових балок і зони триади. Гематоксилін-еозин × 200*

ферують. Ядра деяких клітин бліді, у них видно ознаки каріолізу. Місцями балковий рисунок змазаний, особливо за наявності виразно гіпертрофованих гепатоцитів. Зерниста дистрофія клітин поєднувалася з жировою дистрофією (фарбування суданом), ознаки якої коливалися за виразністю в різних зонах часточок. Жирові включення мали дрібнокрапельний або пілоподібний характер, рівномірно заповнювали всю цитоплазму клітин, практично не впливаючи на локалізацію ядер (рис. 3–5).

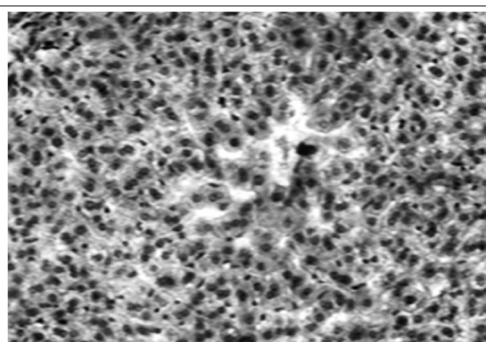
Дослідження печінки хом'яків з ЕМС та лікувально-профілактичним застосуванням ДД «Атерофітон» показало, що в 60 % тварин ознаки



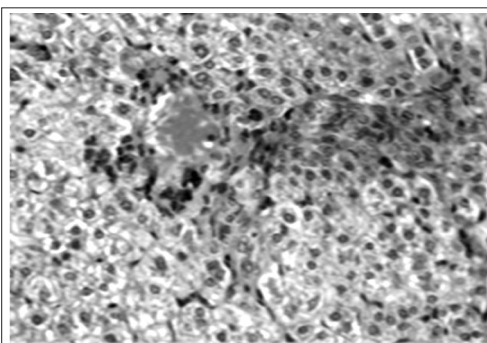
*Рис. 2. Мікропрепарат печінки інтактного сирійського хом'яка: відсутність змін у структурі печінкових балок і зони триади, відсутність накопичення жирових включень у цитоплазмі гепатоцитів. Судан IV × 250*



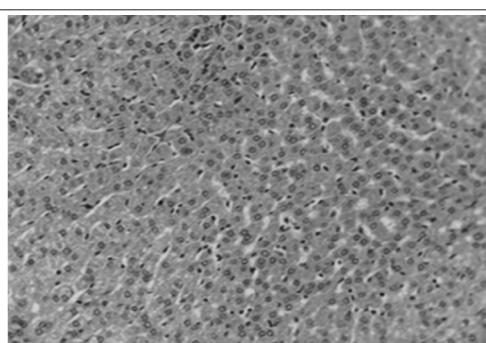
*Рис. 3. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом: дифузна зерниста дистрофія гепатоцитів. Гематоксилін-еозин × 250*



*Рис. 5. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом: накопичення жирових включень у цитоплазмі клітин. Судан IV-гематоксилін × 250*



*Рис. 4. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом: проліферація та активація клітин Купфера. Гематоксилін-еозин × 250*

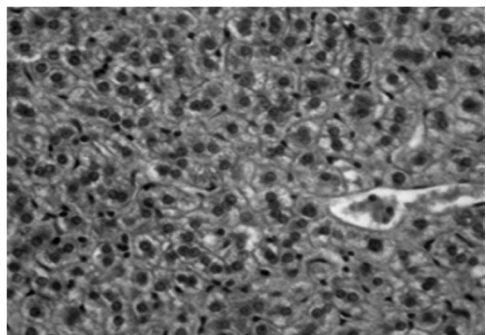


*Рис. 6. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом і застосуванням ДД «Атерофітон»: відсутність ознак зернистої дистрофії, відновлення стану гепатоцитів і синусоїдальних капілярів. Гематоксилін-еозин × 250*

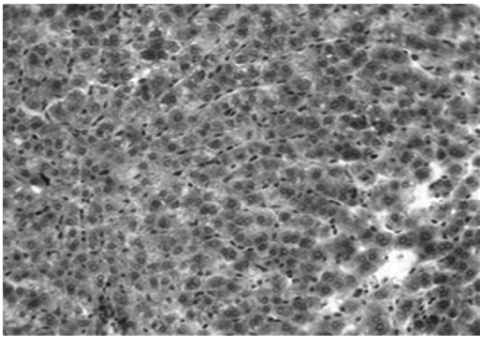
зернистої дистрофії гепатоцитів і пов'язані з нею зміни стану клітин і системи синусоїдальних кровоносних капілярів були відсутні (рис. 6). У решті хом'яків зберігалися ознаки білкової паренхіматозної дистрофії, але виразність її була набагато меншою, ніж у тварин групи контрольної патології (рис. 7).

Відповідно виразно коливалися прояви жирової дистрофії печінкової паренхіми (рис. 8–9).

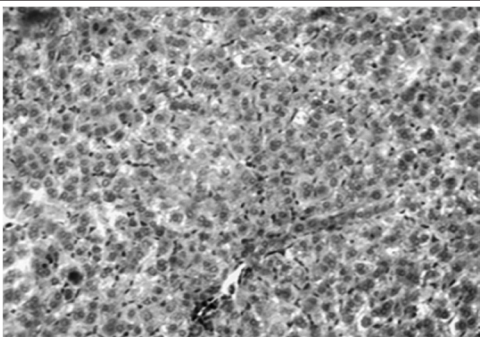
Під дією препарату порівняння метформіну на тлі ЕМС у печінці тварин спостерігали виразне зменшення ознак зернистої дистрофії гепатоцитів, майже повну відсутність порушення рисунка печінкових балок,



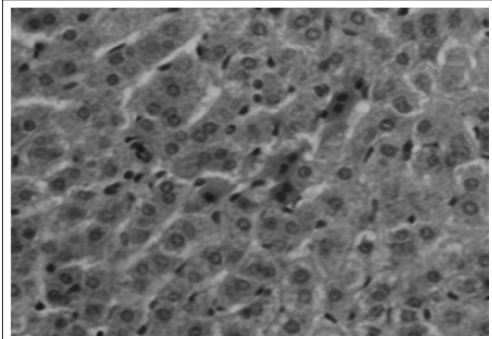
*Рис. 7. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом і застосуванням ДД «Атерофітон»: помірна зерниста дистрофія клітин. Гематоксилін-еозин × 250*



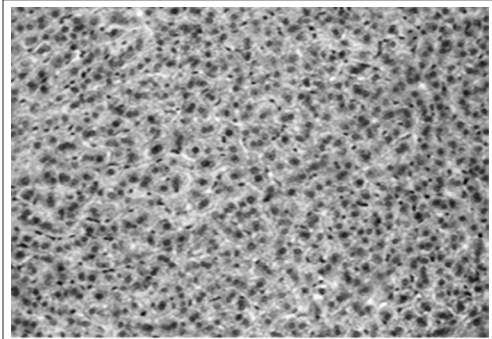
*Рис. 8. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом і застосуванням ДД «Атерофітон»: відсутність ліпідних включень у цитоплазмі гепатоцитів. Судан IV-гематоксилін × 200*



*Рис. 9. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом і застосуванням ДД «Атерофітон»: накопичення пілоподібних ліпідних включень у частині клітин дифузно по часточкам. Судан IV-гематоксилін × 200*



*Рис. 10. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом і застосуванням метформіну: майже повна відсутність зернистої дистрофії гепатоцитів, клітинної реакції; відновлення нормального стану синусоїдальних капілярів. Гематоксилін-еозин × 200*



*Рис. 11. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом і застосуванням метформіну: відсутність ознак жирової дистрофії. Судан IV-гематоксилін × 200*

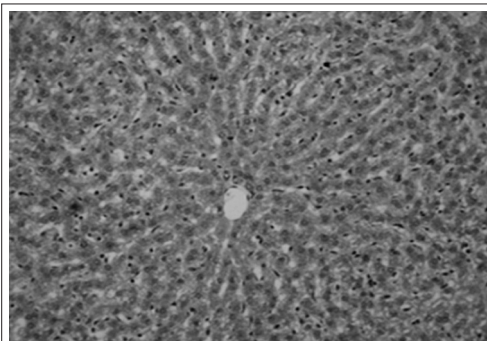
лімфоцитарно-макрофагальної клітинної реакції. Значно збільшено просвіт синусоїдальних кровоносних капілярів (рис. 10). Фарбування суданом майже не виявило ознак жирової дистрофії (рис. 11).

За умов застосування препарату порівняння «Арфазетину» стан печінки в хом'яків у межах групи варіював. У одних тварин спостерігали практично відсутність зернистої дистрофії гепатоцитів, порушення рисунку печінкових балок, збільшення просвіту синусоїдальних кровоносних капілярів (рис. 12). У інших – виразність зернистої дистрофії коливалася від помірної

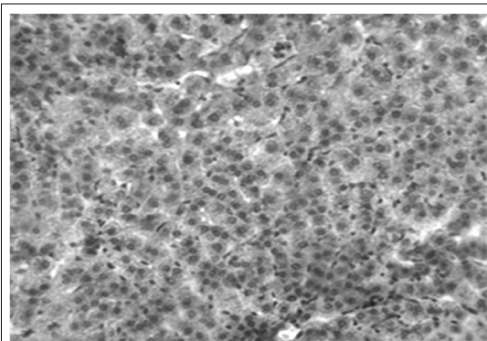
зональної до дифузної. Відповідно коливалися ознаки стану гепатоцитів (набряк, гіпертрофія, каріолізіс), виразність просвіту синусоїдальних кровоносних капілярів (рис. 13).

Аналогічно коливалася й виразність жирової дистрофії гепатоцитів, хоча й у крайньому варіанті вона значно поступалася контрольній патології (рис. 14–15).

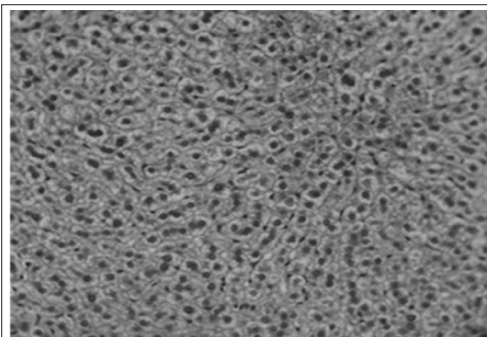
У печінці тварин з ЕМС ідентифікували стан дифузної зернистої (білкової) дистрофії, великовогнищового стеатозу на тлі порушення місцевого кровообігу у вигляді розширення міжчасточкових і внутрішньочасточкових вен, стазу



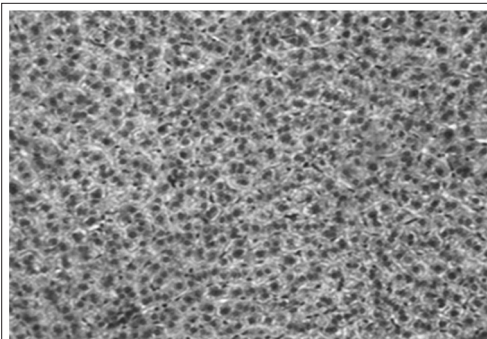
*Рис. 12. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом і застосуванням препарату «Арфазетин»: відсутність зернистої дистрофії гепатоцитів, нормалізація стану синусоїдальних капілярів. Гематоксилін-еозин × 200*



*Рис. 15. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом і застосуванням препарату порівняння «Арфазетин»: помірна вогнищева жирова дистрофія гепатоцитів. Судан IV-гематоксилін × 250*



*Рис. 13. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом і застосуванням препарату «Арфазетин»: дифузна зерниста дистрофія, набряк, гіпертрофія клітин, відсутність візуалізації рисунка синусоїдальних кровоносних капілярів. Гематоксилін-еозин × 250*



*Рис. 14. Мікропрепарат печінки сирійського хом'яка з експериментальним метаболічним синдромом і застосуванням препарату порівняння «Арфазетин»: відсутність ознак жирової дистрофії. Судан IV-гематоксилін × 200*

еритроцитів у венах і артеріях портального тракту, нерівномірного виразного звуження просвіту синусоїдальних кровоносних капілярів.

Застосування ДД «Атерофітон» на тлі ЕМС у частини тварин (60 %) сприяло зміні стану клітин і системи синусоїдальних кровоносних капілярів та ознак зернистої дистрофії гепатоцитів, а виразність ознак білкової паренхіматозної дистрофії, яка зберігалася, була набагато меншою в решті хом'яків (40 %) порівняно з групою контрольної патології. Це зумовлено комплексним складом досліджуваної ДД «Атерофітон», до якого входить ЛРС з антиоксидатною, протизапальною та ліпідокоригуючою дією за рахунок великого вмісту флавоноїдів і фенолкарбонових кислот [8].

Натепер фармакокорекцію неалкогольного стеатогепатиту, який є попередньою стадією неалкогольної жирової хвороби печінки, більшістю рекомендацій передбачається здійснювати шляхом застосування ліпідознижуючої терапії [20]. Експериментальна модель МС у нашому дослідженні була викликана фруктозою. Фруктоза, як відомо, індукує ліпогенез, стрес ендоплазматичного ретикулуму та запальний процес у печінці, сприяє

розвитку резистентності до інсуліну та дисліпідемії, а також зменшує окиснення жирних кислот через надмірне утворення малоніл-КоА, що сприяє стеатозу [21, 22]. Досліджувана ДД «Атерофітон» першочергово заявлена виробником як засіб, що сприяє нормалізації рівня холестерину в крові та покращанню стану стінок судин [8]. Це дозволяє припустити, що механізм гепатозахисної дії досліджуваного засобу, реалізується шляхом корекції дисліпідемії, яка розвивається на тлі ЕМС та призводить до пошкодження печінки. Також дуже важливим фактором є те, що досліджуваний фітозасіб було отримано за інноваційним методом кріотехнологічної обробки ЛРС, який виключає всі недоліки традиційних способів одержання біологічно активних речовин і сьогодні визнаний найефективнішим з усіх існуючих [8, 9], що дозволяє отримати максимальний вміст діючих БАР зі збереженням їх активності.

За протекторним впливом на морфологічний стан печінки сирійських золотавих хом'яків ДД «Атерофітон» переважає препарат порівняння «Арфазетин» і поступається метформіну.

## Висновки

1. У печінці сирійських золотавих хом'яків з ЕМС ідентифікували стан дифузної зернистої (білкової) дистрофії, великовогнищезового стеатозу, порушення місцевого кровообігу у вигляді розширення міжчасточкових і внутрішньочасточкових вен, стазу еритроцитів у венах та артеріях портального тракту, нерівномірного виразного звуження просвіту синусоїдальних кровоносних капілярів.
2. Застосування ДД «Атерофітон» на тлі ЕМС протягом 10 днів у добовій дозі 255 мг/кг сприяла позитивній зміні гістоструктури клітин печінки, системи синусоїдальних кровоносних капілярів, зменшенню ознак зернистої дистрофії гепатоцитів у більшості піддослідних тварин.
3. Встановлено, що за протекторним впливом на морфологічний стан печінки сирійських золотавих хом'яків з ЕМС ДД «Атерофітон» переважала препарат порівняння «Арфазетин» і поступалася метформіну, які також виявили гальмівний вплив на розвиток ознак стеатогепатиту.

1. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (ckm) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. C. E. Nduemele, I. J. Neeland, K. R. Tuttle et al. *Circulation*. 2023. V. 148 (20). P. 1636–1664. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186>.
2. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. G. Fahed, L. Aoun, M. Bou Zerdan et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23 (2). P. 786. Published 2022 Jan 12. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
3. New advances in metabolic syndrome, from prevention to treatment: the role of diet and food. D. Ambroselli, F. Masciulli, E. Romano et al. *Nutrients*. 2023. V. 15 (3). P. 640. <https://doi.org/10.3390/nu15030640>. PMID: 36771347. PMCID: PMC9921449.
4. Myostatin: a potential therapeutic target for metabolic syndrome. M. Yang, C. Liu, N. Jiang et al. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. V. 14. P. 1181913. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1181913>. PMID: 37288303. PMCID: PMC10242177.
5. *Bril F., Sanyal A., Cusi K.* Metabolic syndrome and its association with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2023. V. 27 (2). P. 187–210. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.01.002>.
6. Natural polyphenols: a potential prevention and treatment strategy for metabolic syndrome. S. Wang, Q. Du, X. Meng, Y. Zhang. *Food Funct.* 2022. V. 13 (19). P. 9734–9753. <https://doi.org/10.1039/d2fo01552h>. PMID: 36134531.
7. *Amiot M. J., Riva C., Vinet A.* Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes. Rev.* 2016. V. 17 (7). P. 573–586. <https://doi.org/10.1111/obr.12409>. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27079631.



8. Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ». URL: <https://aim.com.ua/>.
9. Гальчинецька Ю. Л., Рибалов В. І., Чистяков О. Г. Спосіб приготування суміші з рослинної сировини. Патент України на корисну модель № 19415. МПК (2006) B02C 19/00 u200606825; заявл. 19.06.2006; опубл. 15.12.2006. Бюл. № 12. 6 с.
10. Атерофітон. URL: <https://tabletki.ua/%D0%90%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BD/1002658/>.
11. Utilizing metformin to prevent metabolic syndrome due to androgen deprivation therapy (ADT): a randomized phase II study of metformin in non-diabetic men initiating ADT for advanced prostate cancer. D. Mahalingam, S. Hanni, A. V. Serritella et al. *Oncotarget*. 2023. V. 14. P. 622–636. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28458>.
12. Сіофор: інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс]. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=38861>.
13. Арфазетин. URL: <https://tabletki.ua/%D0%90%D1%80%D1%84%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BD/>.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. 48 p.
15. Melatonin ameliorates autophagy impairment in a metabolic syndrome model. A. Santos-Ledo, B. Luxán-Delgado, B. Caballero et al. *Antioxidants (Basel)*. 2021. V. 10 (5). P. 796. <https://doi.org/10.3390/antiox10050796>. PMID: 34069820. PMCID: PMC8157264.
16. Рыболовлев Ю. Р., Сидляров Д. П., Афонин Н. И. Прогностическая оценка безопасности веществ для человека по константам их биологической активности. Токсикологические аспекты безопасности готовых лекарственных форм: тез. докл. науч. конф. Москва, 16–18 декабря 1981 г. М., 1981. С. 9–10.
17. Арфазетин ПРАТ Ліктрави. URL: <https://liktravy.ua/products/medical/arfazetyn>.
18. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники. М. : Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. 424 с.
19. Пирс Э. Гистохимия. М. : Иностран. Литература, 1962. 967 с.
20. Muzurović E., Mikhailidis D. P., Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metabolism*. 2021. V. 119. P.154770. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154770>.
21. Experimental models of metabolic and alcoholic fatty liver disease. D. G. Buycso, J. Martin, S. Jeon et al. *World J. Gastroenterol*. 2021. V. 27 (1). P. 1–18. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i1.1>.
22. Моделювання метаболічного синдрому різного генезу в експериментальних тварин (методичні рекомендації). Н. І. Горбенко, О. Ю. Боріков, О. В. Іванова та ін. Харків, 2019. 39 с.

**К. О. Калько, М. А. Мірзєбасов**

### **Вплив Атерофітону на гістоструктуру печінки за експериментального метаболічного синдрому в сирійських золотавих хом'яків**

Дисліпідемія є однією з детермінант метаболічного синдрому, яка патогенетично пов'язана з розвитком спочатку стеатогепатиту, а згодом неалкогольної жирової хвороби печінки.

*Мета дослідження* – вивчення впливу дієтичної добавки (ДД) «Атерофітон» на морфологічний стан печінки за умов експериментального метаболічного синдрому (ЕМС) у сирійських золотавих хом'яків.

ЕМС у сирійських золотавих хом'яків викликали утриманням тварин на дієті, збагаченій фруктозою. У дослідженні використано 30 сирійських золотавих хом'яків віком 12 тижнів, вагою 150–185 г по 6 особин у кожній експериментальній групі. Об'єктом дослідження була печінка сирійських золотавих хом'яків наступних експериментальних груп: I група – інтактний контроль, хом'яки споживали збалансований за набором білків, жирів, вуглеводів, необхідних мікроелементів і вітамінів харчовий раціон; II група – ЕМС, хом'яки протягом 24 днів отримували харчовий раціон, що обумовлено на 60 % збагачений фруктозою; III, IV та V групи – хом'яки, яким відповідно застосовували Атерофітон (таблетки виробництва НВФК «ЕЙМ») у добовій дозі 255 мг/кг; метформін («Сіофор» таб. 500 мг № 60, виробництва Берлінгхеми, Німеччина), 60 мг/кг і збір «Арфазетин» («Арфазетин», пакетики по 1,5 г ПРАТ «Ліктрави», Україна), 16 мл/кг настою на добу. Досліджувану ДД «Атерофітон» і препарати порівнювали вводили внутрішньощлунково, починаючи з 15 дня моделювання ЕМС протягом 10 днів.

Встановлено, що в тканині печінки сирійських золотавих хом'яків з моделлю метаболічного синдрому розвивалися порушення місцевого кровообігу (розширення міжчасточкових та внутрішньочасточкових вен, стаз еритроцитів у венах і артеріях портального тракту, нерівномірне виразне звуження просвіту синусоїдальних кровеносних капілярів), спостерігалися явища дифузної білкової дистрофії та великовогнищевого стеатозу.

Застосування Атерофітону на тлі ЕМС протягом 10 днів у дозі 255 мг/кг на добу сприяло позитивній зміні гістоструктури клітин печінки, системи синусоїдальних кровеносних капілярів, зменшенню ознак зернистої дистрофії гепатоцитів у більшості піддослідних тварин (60 %). У 40 % хом'яків дис-

---

---

трофія зберігалася, але була менше виражена порівняно з групою контрольної патології. Гепатопротекторна дія ДД «Атерофітон» обумовлена складом досліджуваної фітокомпозиції, отриманої інноваційним методом кріотехнологічної обробки лікарської рослинної сировини, який забезпечує максимальне збереження біологічно активних речовин, які здатні чинити антиоксидатну, протизапальну та ліпідокоригуючу дію.

Таким чином, отримані результати свідчать про перспективність застосування ДД «Атерофітон» як допоміжного фітозасобу в комплексній фармакологічній корекції метаболічного синдрому.

*Ключові слова: кріотехнологія, Атерофітон, печінка, гістоструктура, експериментальний метаболічний синдром, сирійські золотаві хом'яки.*

**K. O. Kalko, M. A. Mirzebasov**

### **The effect of Atherophyton on the histological structure of the liver under experimental metabolic syndrome in Syrian golden hamsters**

Dyslipidemia is one of the determinants of metabolic syndrome and is pathogenetically associated with the development of initially steatohepatitis and later with non-alcoholic fatty liver disease.

*The purpose of the study* was to research the effect of dietary supplement (DS) «Aterophyton» on the morphological state of the liver under conditions of experimental metabolic syndrome (EMS) in Syrian golden hamsters.

EMS in Syrian golden hamsters was induced by keeping animals on a diet, enriched with fructose. A total of 30 Syrian golden hamsters, 12 weeks old, weighing 150–185 g, 6 individuals in each experimental group were used in the study. The object of the research was the liver of Syrian golden hamsters of next experimental groups: I group – intact control, hamsters that consumed a diet balanced by the set of proteins, fats, carbohydrates, necessary trace elements and vitamins; II group – EMS, hamsters that received a 60% fructose-enriched diet for 24 days; III, IV and V groups – hamsters with EMS which were administered respectively Aterophyton (tablets produced by SPFC «EIM») at daily dose of 255 mg/kg; metformin (Siofor; tabl. 500 mg No. 60, manufactured by Berlinhemi, Germany), 60 mg/kg and Arfazetin («Arfazetin» collection, 1.5 g sachets, «Liktravy», Ukraine), 16 ml/kg per day. The investigated DS «Aterophyton» and comparison drugs were administered intragastrically starting from the 15<sup>th</sup> day of EMS simulation for 10 days.

It has been established, that metabolic syndrome modeling in Syrian golden hamsters led to the development in liver of local blood circulation disorders (dilation of interlobular and intralobular veins, erythrocyte stasis in the veins and arteries of the portal tract, uneven pronounced narrowing of the lumen of sinusoidal blood capillaries), to diffuse protein dystrophy and large focal steatosis.

The use of Aterophyton against the background of EMS in most animals (60%) contributed to positive changes in the state of cells, the system of sinusoidal blood capillaries and signs of granular dystrophy of hepatocytes or its severity. In 40% of hamsters the dystrophy persisted, but it was not as pronounced compared to the animals of the control pathology group. Hepatoprotective action of DS «Aterophyton» is realized due to the complex phytocomposition, that was obtained by the innovative method of cryo-technological processing of medicinal plant raw materials with preservation of biologically active substances capable of antioxidant, anti-inflammatory and lipid-correcting effects.

Thus, the results obtained indicate the prospects of DS «Aterophyton» use as an auxiliary herbal remedial agent in complex pharmacological correction of metabolic syndrome.

*Key words: cryo-technology, Aterophyton, liver, histological structure, experimental metabolic syndrome, Syrian golden hamsters*

---

Надійшла: 28 листопада 2023 р.

Прийнята до друку: 21 грудня 2023 р.

**Контактна особа:** Калько Катерина Олександрівна, кандидат фармацевтичних наук, Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, буд. 14, вул. Єлісаветинська (Щепкіна), м. Одеса, 65026. Тел.: + 38 0 48 723 82 64.