

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615.244.616.36-002-099

ПОРІВНЯЛЬНА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ “ЛІПОФЕН” І ЕСЕНЦІАЛЕ В УМОВАХ ГОСТРОГО ССІ₄-ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ

А.Д.Гордієнко, В.В.Левченко, Л.В.Яковлєва

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати дослідження гепатопротекторної активності нового комплексного препарату “Ліпофен” у порівнянні з есенціале на моделі гострого токсичного ураження печінки білих шурів ССІ₄. Отримані дані свідчать, що на фоні патології ліпофен однаковою мірою у порівнянні з есенціале зменшує рівень ТБК-реактивних продуктів у печінці, нормалізує показники ліпідного обміну в сироватці (тригліциридів і холестерину) і печінці (загальних ліпідів), стабілізує проникність плазматичних мембрани гепатоцитів (знижує активність фруктозо-1-фосфатальдолази). Ліпофен ефективніше, ніж есенціале підвищує рівень глікогену в печінці.

Захворювання печінки та жовчних шляхів займає важливе місце у структурі захворювань населення в усьому світі, а також в Україні, що призводить до високого рівня інвалідизації та смертності [15, 16, 17, 24].

В основі механізмів ураження печінки різної етіології лежить руйнування плазматичних мембрани, ендоплазматичного ретикулуму (ЕР), мітохондрій гепатоцитів у результаті активізації процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) [2, 10, 11, 14, 19].

На молекулярному рівні порушення в системі ВРО супроводжуються порушенням структури і функції клітини, які призводять до її загибелі [10, 21].

Пошук нових шляхів регуляції цих процесів при патологіях печінки є важливим аспектом у розробці препаратів-гепатопротекторів.

У зв'язку з цим для лікування захворювань печінки патогенетично обґрунтованим є використання засобів, яким би були притаманні мембранорепаруюча та антиоксидантна активність, зокрема фосфоліпідних та флавоноїдних препаратів. Фосфоліпіди, будовуючись в ушкоджені мембрани клітин, відновлюють їх структуру і функціональну активність, а захисний механізм флавоноїдів обумовлений їхньою антиоксидантною дією. Виходячи з цього, можна припустити, що високо-ефективними гепатопротекторами можуть бути

комплексні препарати, яким притаманні одночасно антиоксидантні і мембранорепаруючі властивості [1, 20].

У зв'язку з цим у ДНЦЛЗ розроблено і впроваджено в медичну практику новий оригінальний комплексний гепатопротектор “Ліпофен” на основі ненасичених фосфоліпідів із сої, флавоноїдів і вітамінів. Раніше нами було доведено, що ліпофен вбудовується в уражені мембрани ЕР печінки білих шурів з гострим токсичним гепатитом, викликаним ССІ₄, володіє більш високою антиоксидантною активністю на моделях ферментативного та аскорбатзалежного ПОЛ мікросом у системі *in vitro* і більш вираженим гіполіпідемічним ефектом в умовах експериментального гепатиту у щурів, викликаного етанолом, у порівнянні з препаратом “Есенціале” фірми “Rhone Poulen Roger” (Німеччина, США, Франція) [3, 4]. Ці, більш високі фармакологічні ефекти ліпофену в порівнянні з есенціале обумовлені синергічною дією ненасичених фосфоліпідів із сої і флавоноїдною субстанцією флаукумін, які входять до складу препарату.

Метою даної роботи було вивчення впливу ліпофену в порівнянні з есенціале на біохімічні показники печінки і сироватки у шурів з гострим токсичним гепатитом, викликаним ССІ₄.

Матеріали та методи

Гострий гепатит викликали у білих безпородних щурів-самців масою 200-220 г введенням 50%-го олійного розчину ССІ₄. Гепатотоксин вводили підшкірно чотирикратно в дозі 4 мл/кг маси тварини через 1 день. Ліпофен і препарат порівняння есенціале вводили шурам внутрішньошлунково в дозі 250 мг/кг маси тварини, починаючи з 2-го дня експерименту кожен день протягом 6-ти днів. Декапітацію тварин здійснювали в умовах легкого ефірного наркозу через 24 год після останнього введення ССІ₄. Активність фруктозо-1-фосфатальдолази, вміст тригліциридів, холестерину в сироватці крові визначали як написано в роботі [6]. У тканині печінки визначали вміст глікогену [23], ВГ [7], ТБК-реактантів [8], загальних ліпідів [5].

Таблиця 1

Вплив ліпофену та есенціале на біохімічні показники в тканині печінки щурів в умовах експериментального гострого CCl₄-гепатиту, n=6

Умови експерименту	Глікоген, мг/100 г печінки	ВГ, мг/100 г печінки	Загальні ліпіди, г/100 г печінки	ТБК-реактивні продукти, нм/1 мг білка
Інтактний контроль	3340,0±208,0	108,82±10,61	9,5±4,4	302,88±74,51
CCl ₄ , контрольна патологія	1783,0±111,0* p<0,05	38,24±11,54* p<0,05	5,04±0,26 p<0,5	910,87±141,12* p<0,01
CCl ₄ + ліпофен у дозі 250 мг/кг	2850,0±190,0** p<0,001	70,6±11,7	8,3±2,1	205,62±35,73** p<0,001
CCl ₄ + есенціале в дозі 250 мг/кг	2560,0±259,0** p<0,05	62,75±11,43	7,83±1,83	219,77±36,94** p<0,001

Примітки:

* — відмінності вірогідні в порівнянні з інтактним контролем;

** — відмінності вірогідні в порівнянні з даними тварин групи контрольної патології.

Вірогідність отриманих результатів розраховували за допомогою критерію Стьюдента [9].

Результати та їх обговорення

У токсичній дії CCl₄, який використовується для моделювання гострого токсичного гепатиту у тварин, важливе значення приділяється механізмам активації ВРО ліпідів у мембрanaх клітин печінки [2, 4]. Ці механізми є одними із універсальних при ураженні печінки. Модель ураження печінки CCl₄ дозволяє вивчати антиоксидантні властивості гепатопротекторів і їх вплив на спектр ліпідів печінки і сироватки, так як цей токсикант ініціює перекисне окиснення і суттєво порушує ліпідний метаболізм.

Як видно з даних табл. 1 і 2, токсичні зміни в печінці супроводжувались порушенням її біохімічних показників.

Прооксидантна дія CCl₄ характеризується збільшенням у печінці вмісту ТБК-реактивних продуктів у 3,0 рази, зменшеннем вмісту ВГ у 2,8 рази та глікогену в 3,0 рази, що свідчить про підвищення інтенсивності процесів ПОЛ і пригнічення синтезу глікогену. В умовах патології порушувався ліпідний обмін: у печінці вміст загальних ліпідів знижувався на 88,0%; у сироватці крові вміст тригліцеридів знижувався на 44,0%, а холестерину

збільшувався на 31,0%. Збільшення ферментативної активності гепатоспецифічного ферменту фруктозо-1-фосфатальдолази на 38,0% може характеризуватися частковим порушенням проникності мембрana гепатоцитів і їх функціональної активності, індикатором яких є збільшення активності фруктозо-1-фосфатальдолази, кількості ТБК-реактивних продуктів та зменшення вмісту ВГ і глікогену в печінці.

Гепатопротектори ліпофен і есенціале на фоні інтоксикації CCl₄ протидіють накопиченню ТБК-реактивних продуктів і значно стимулюють відновлення виснажених ресурсів ВГ практично в однаковій мірі.

Вивчаемі гепатопротектори в однаковій мірі нормалізували ліпідний обмін (вміст загальних ліпідів у печінці і тригліцеридів і холестерину в сироватці крові). Ферментативна активність фруктозо-1-фосфатальдолази під дією ліпофену в однаковій мірі з есенціале знижується в порівнянні з контрольною патологією і ще в більшій мірі — з інтактним контролем. Зниження активності гепатоспецифічного ферменту є непрямим доказом мембрano-репаруючих і мембраностабілізуючих властивостей фосфоліпідів, які входять до складу препаратів, у результаті чого запобігається вихід

Таблиця 2

Вплив ліпофену та есенціале на біохімічні показники в сироватці крові щурів в умовах експериментального гострого CCl₄-гепатиту, n=6

Умови експерименту	Фруктозо-1-фосфатальдолаза, ум.од	Тригліцериди, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л
Інтактний контроль	1,00±0,45	0,65±0,06	1,47±0,07
CCl ₄ , контрольна патологія	1,38±0,13	0,45±0,03* p<0,05	1,93±0,12* p<0,05
CCl ₄ + ліпофен у дозі 250 мг/кг	0,50±0,15** p<0,01	0,62±0,04** p<0,01	1,6±0,1
CCl ₄ + есенціале в дозі 250 мг/кг	0,5±0,2** p<0,01	0,59±0,04** p<0,05	1,67±0,1 p<0,2

Примітки:

* — відмінності вірогідні в порівнянні з інтактним контролем;

** — відмінності вірогідні в порівнянні з даними тварин групи контрольної патології.

його з клітин при патології. На фоні патології ліпофен вірогідно і в більшій мірі, ніж есенціале відновлював вміст глікогену в печінці.

Таким чином, ліпофен є ефективним коректором структурно-метаболічних порушень у печінці при важкому гепатиті, викликаному таким високоагресивним токсином як CCl_4 . Препарат стабілізує плазматичні мембрани клітин печінки. Йому властиві виражені антиоксидантні властивості, обумовлені присутністю фосфоліпідів і флавоноїдів. Ці сполуки володіють антирадикальною активністю і підсилюють функцію антиоксидантної системи клітин [1, 12, 13, 18, 22]. Ліпофен у дозі 250 мг/кг в рівній мірі з еталонним фосфоліпідним гепатопротектором есенціале в такій

же дозі чинив антиоксидантну дію і нормалізував ліпідний обмін, у той час як в умовах гіперліпідемії, викликаної етанолом, гіполіпідемічний ефект був характерним тільки для ліпофену [3]. За впливом на вміст глікогену ліпофен перевершує есенціале.

ВИСНОВОК

Ліпофен ефективно коригує порушення процесів вільномаргінального окиснення в печінці (знижує вміст ТБК-реактивних продуктів), підвищує вміст глікогену в печінці, приводить до покращення показників ліпідного обміну в сироватці, стабілізує проникність плазматичних мембран гепатоцитів при гострому CCl_4 -гепатиті, що підтверджує його гепатопротекторні властивості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И., Сельцовский А.П., Лисов В.И. и др. // Вопр. мед. хим. — 2002. — Т. 48, №3. — С. 139-152.
2. Владимиров Ю.А. // Биохимия. — 2003. — Т. 68, №5. — С. 5-7.
3. Гордієнко А.Д., Левченко В.В., Кудокоцева О.В. // Вісник фармації. — 2000. — №1 (21). — С. 57-58.
4. Гордиенко А.Д. // Эксперим. и клин. фармакол. — 2001. — Т. 64, №3. — С. 45-47.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. — Мн: Беларусь, 1976. — 311 с.
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Мн, 1982. — 365 с.
7. Методы биохимических исследований / Под ред. М.И.Прохоровой. — Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. — 271 с.
8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
9. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
10. Aboutwer A., Pemberton P., Smith A. et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 2003. — №2. — Р. 142-150.
11. Anderson K.M., Seed T., Ou D. et al. // Med. Hypotheses. — 1999. — Vol. 52, №5. — Р. 451-463.
12. Haenen G., Paquay J., Korthouwer R.E., Bast A. // Biochem. Biophys. Res. Common. — 1997. — Vol. 236, №3. — Р. 591-593.
13. Hassig A., Liang W.X., Schwabl H., Stampfli K. // Med. Hypotheses. — 1999. — Vol. 52, №5. — Р. 479-481.
14. Kaplowitz N. // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32, №1. — Р. 39-47.
15. Lefkowitch J.H., Haythe J.H., Regent N. // Mod. Pathol. — 2002. — Vol. 15, №7. — Р. 699-704.
16. Lefkowitch J.H. // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 19. — Р. 185-193.
17. Lewis J.H. // Cur. Pract. Med. — 1999. — №2. — Р. 49-58.
18. Lirussi F., Beccarello A., Zanette G. et al. // Diabetes Nutr. Metab. — 2002. — Vol. 15, №4. — Р. 222-231.
19. Mottaran E., Stewart S., Rolla R. et al. // Free Radic. Biol. Med. — 2002. — Vol. 32, №1. — Р. 38-45.
20. Niederau C., Strohmeyer G., Heinges T. // Hepatogastroenterol. — 1998. — Vol. 45. — Р. 797-804.
21. Okuda M., Li K., Beard M. et al. // Gastroenterol. — 2002. — Vol. 122, №2. — Р. 366-375.
22. Salah Nida, Miller Nicholas G., Paganga George et al. // Arch. Biochem. and Biophys. — 1995. — Vol. 322, №2. — Р. 339-346.
23. Seifter S. // Arch. Biochem. — 1950. — №25. — Р. 191-195.
24. Sturgill M.G., Lambert G.H. // Clin. Chem. — 1997. — Vol. 43, №8. — Р. 1512-1526.

УДК 615.244.616.36-002-099

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА "ЛИПОФЕН" И ЭССЕНЦИАЛЕ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО CCl_4 -ГЕПАТИТА У КРЫС

А.Д.Гордиенко, В.В.Левченко, Л.В.Яковлева

Приведены результаты исследования гепатопротекторной активности нового комплексного препарата "Ліпофен" в сравнении с эссенциале на модели острого токсичного поражения печени белых крыс CCl_4 . Полученные данные свидетельствуют, что на фоне патологии ліпофен в одинаковой мере в сравнении с эссенциале снижает уровень ТБК-реактивных продуктов в печени, нормализует показатели липидного обмена в сыворотке крови (триглицеридов и холестерина) и печени (общих липидов), стабилизирует проницаемость плазматических мембран гепатоцитов (снижает активность фруктозо-1-фосфатальдолазы сыворотки). Ліпофен в большей степени, чем эссенциале повышает содержания гликогена в печени.

UDC 615. 244.616.36-002-099

THE COMPARATIVE HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF THE NEW COMPLEX DRUG LIPOFEN AND ESSENTIALE ON THE MODELLED ACUTE CCl_4 -HEPATITIS IN RATS

A.D.Gordienko, V.V.Levchenko, L.V.Yakovleva

The results of studying the hepatoprotective activity of the new complex drug lipofen as compared to essential on the modelled CCl_4 acute toxic hepatic affection of white rats. The data obtained indicate that under the pathological conditions lipofen like essential decreases the level of thiobarbituric acid reaction substances in liver; normalizes the lipid exchange indices both in blood serum (triglycerides and cholesterol) and in liver (total lipids); stabilizes hepatocyte membrane permeability (decreases the activity of serum fructose-1-phosphataldolase). Lipofen increases the glycogen content level in liver more effectively than essential.