ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором Н.В.Бездітко

УДК 615.24:615.32:615.453.3:636.028

ВПЛИВ ГРАНУЛ «ПОЛІГЕРБАГАСТРИН» НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТУ У БІЛИХ ЩУРІВ

Л.В.Яковлєва, Л.В.Гладкова, С.В.Спиридонов, О.В.Геруш, Ю.Б.Лар'яновська

Національний фармацевтичний університет

Метою роботи було вивчення фармакологічної активності гранул «Полігербагастрин» на моделі хронічного експериментального гепатиту у білих щурів у порівнянні з таблетками «Силібор». Встановлена гепатопротекторна дія досліджуваних гранул, які за антиоксидантною та жовчовидільною активністю мають перевагу перед препаратом порівняння.

Значне поширення захворювань органів гепатобіліарної системи з пошкодженням паренхіми печінки зумовлює пошук нових гепатозахисних засобів і вивчення механізму їх дії. Засоби фармакотерапії з гепатозахисними властивостями попереджають порушення структури і функції печінки при різних патологічних станах, прискорюють регенерацію та відновлення високої функціональної активності гепатоцитів [13, 15, 17, 19, 23, 28]. Особливий інтерес для клінічної гепатології становлять антиоксиданти флавоноїдної природи [1, 2, 8, 24].

З метою оптимізації лікування захворювань печінки вченими НФаУ розроблено комплексний рослинний препарат у вигляді гранул під умовною назвою «ШКТ-1» («Полігербагастрин»). Оригінальність підходу полягає у використанні нативного порошку лікарських рослин як вихідної сировини для розробки гранул.

Об'єктами дослідження послужили гранули «Полігербагастрин», які є комплексним препаратом, що містить квітки цмину, коріння солодки, кукурудзяні рильця, траву хвоща, траву спориша, насіння гіркокаштану та висівки пшеничні. Всі компоненти представлені у формі нативних порошків.

Метою роботи було вивчення фармакологічної активності гранул «Полігербагастрин» на моделі хронічного експериментального гепатиту у білих щурів у порівнянні з таблетками «Силібор».

Матеріали та методи

Хронічний гепатит викликали у щурів групи позитивного контролю та дослідних груп введенням 5% розчину етанолу, який тварини отримували замість питної води, та 50% масляного розчину тетрахлорометану в дозі 0,2 мл/100 г маси тіла 3 рази на тиждень протягом 28 днів. Схема експерименту представлена в табл. 1.

Через 24 год після останнього введення досліджуваних об'єктів тварин наркотизували 1% розчином барбамілу, оперували і збирали почасово жовч [5, 16]. Потім декапітацією щурів виводили з експерименту, збирали кров, робили резекцію печінки для визначення масового коефіцієнта печінки (МКП) [5] і готували гомогенат з метою проведення біохімічного аналізу. Вплив досліджуваних гранул та препарату порівняння «Силібор» на функціональний стан печінки при хронічному ураженні оцінювали за біохімічними показниками, величини яких представлені в табл. 2.

Для підтвердження розвитку патології та фармакотерапевтичної дії досліджуваних речовин були проведені гістологічні дослідження морфологічного стану печінки [5].

Статистичну обробку результатів проводили параметричним методом з використанням коефіцієнта Стьюдента з поправкою на Бонферонi при рівні імовірності $p \leq 0,05$ [12].

Результати та їх обговорення

Як видно з табл. 3, комбіноване введення тетрахлорометану та етанолу тваринам групи позитивного контролю призвело до достовірного відносно негативного контролю збільшення МКП, що свідчить про наявність запального процесу. Результати біохімічних досліджень показали розвиток цитолізу гепатоцитів (достовірне відносно негативного контролю підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ)), порушення ліпідного обміну (достовірне щодо негативного контролю підвищення вмісту загальних ліпідів та холестерину в сироватці крові), розвиток холестазу (достовірне відносно негативного контролю підвищення рівня лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові) на тлі достовірного зниження інтенсивності жовчовиділення і зниження вмісту жовчних кислот (ЖК) та холестерину в жовчі.

На тлі патології також спостерігали інтенсивність розвитку процесів перекисного окиснення ліпідів

Таблиця 1

Схема експерименту

Група, №	n	Група тварин	Доза, мг/кг	Шлях введення	Термін введення	Режим введення
1	8	Негативний контроль				Профілактично-лікувальний паралельно з введенням токсинів
2	8	Позитивний контроль (гепатит)				
3	8	Гепатит+Полігербагастрин	900*	Внутрішньо-шлунково	28 діб	
4	8	Гепатит + Силібор	35**			

Примітки: * – враховуючи результати попередніх досліджень; ** – розраховували за допомогою коефіцієнта видової стійкості Ю.Р.Риболовлєва [14], виходячи з добової дози для людини.

(ПОЛ): вірогідно зростав рівень ТБК-реактантів у печінці. Відповідно включались захисні механізми антиоксидантної системи (АОС): вірогідно знижувався рівень відновленого глутатіону (ВГ) в порівнянні з негативним контролем (табл. 3).

Проведене патоморфологічне дослідження ураженої печінки підтвердило вищевикладене (рис. 4-6). У перипортальних та перивенулярних зонах часто спостерігали некроз гепатоцитів із запальною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією різної потужності. Кровоносні судини були повнокровними, гемокапіляри поширеними та містили збільшену кількість лімфоцитів. Місцями видні дрібні крововиливи. Гепатоцити часто набряклі, помітне коливання ядер за розміром. Доволі часто в уражених портальних трактах видна проліферація холангіол, помірна проліферація біліарного епітелію (рис. 4-6). Все це свідчило про хронічний перебіг патологічного процесу, високий ступінь його активності. Всі наведені зміни функціонально-біохімічних та патоморфологічних показників є свідоцтвом формування у дослідних тварин хронічного гепатиту доволі високого ступеня активності, що відповідає ряду досліджень [2, 3, 4, 7, 20, 26, 27].

Фармакотерапія хронічного гепатиту гранулами «Полігербагастрин» і таблетками «Силібор» приводить до суттєвого зниження запальних проявів – знижується МКП. Дослідження вмісту продуктів ПОЛ-АОС показали виразне зниження ТБК-реактантів та підвищення рівня ВГ у гомогенаті печінки відносно показників групи позитивного контролю і таблеток «Силібор», що свідчить про швидкості вільнорадикальних реакцій та посилення антиоксидантного захисту. Наслідком пригнічення процесів ПОЛ стало зниження проявів цитолізу (активності ферменту АлАТ) (табл. 3).

Патоморфологічні дослідження підтверджують результати біохімічних досліджень. Під впливом гранул «Полігербагастрин» показано (рис. 7-9), що осередки некрозу якщо і мали місце, були поодинокі, здебільшого ізольовані, дрібні. Запальна реакція у портальних трактах та периваскулярних зонах знижена або відсутня. На тлі фармакотерапії таблетками «Силібор» (рис. 10-12) осередки некрозу паренхіми печінки здебільшого ізольовані, зменшені за розміром, часто з явними ознаками організації. Запальна реакція варіювала, але в цілому була зменшеною порівняно з позитивним контролем. Під дією таблеток «Силібор» (рис. 13-15) не спостерігали розвиток некрозу паренхіми або він мав невиразний, дрібноосередковий, ізольований характер. Запаль-

Таблиця 2

Схема гематологічних та біохімічних досліджень

Показник, що вивчається	Об'єкт дослідження	Метод	Клінічне значення показника	Літературне джерело
АлАТ	Сироватка крові	За допомогою тест-набору «Lachema» виробництва Чехії	Маркерні ферменти цитолізу, що супроводжують запальні процеси та характеризують стан мембран	5, 9
ЛФ			Маркерний фермент ураження печінки та холестазу	
Загальні ліпіди, г/л			Характеристика обміну ліпідів	
Холестерин, ммоль/л				
ТБК-активні речовини	Гомогенат печінки	Згідно з методичними рекомендаціями [5]	Активність перекисного окиснення ліпідів; інтенсивність процесів ПОЛ і стану АОС	5
ВГ				5, 22
Швидкість секреції жовчі	Жовч		Зовнішньовидільна функція печінки Інтенсивність жовчовідділення	5, 11, 16, 18
Холестерин				
Жовчні кислоти				
МКП	Печінка		Наявність гострого запального процесу в печінці	5

Таблиця 3

Вплив гранул «Полігербагастрин» на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту, викликаного введенням тетрахлорометану

Умови досліду	Негативний контроль	Контрольна патологія	Полігербагастрин	Силібор
n	8	8	8	8
МКП, %	3,43 (2,77÷4,27)	4,41[1] (3,82÷5,24)	3,56[2] (3,34÷3,60)	3,51[2] (3,10÷3,70)
АлАТ ммоль/ч.л.	0,65±0,03	1,23±0,03[1]	0,75±0,06[2]	0,71±0,03[2]
АсАТ, ммоль/ч.л.	0,78±0,02	1,02±0,02[1]	0,81±0,08[2]	0,80±0,03[2]
ЛФ, мк/мольсл	0,77±0,04	2,20±0,29[1]	1,43±0,05[1/2]	1,46±0,05[1/2]
Загальні ліпіди, г/л	1,64±0,18	3,98±0,15[1]	2,32±0,14[1/2]	1,80±0,08[1/2]
Холестерин, ммоль/л	1,48±0,14	2,91±0,13[1]	1,80±0,04[1/2]	1,58±0,04[2]
ТБК- активні речовини, ммоль/г	58,63±2,30	101,68±4,69[1]	59,94±1,90[2/3]	70,51±2,96[1/2]
ВГ, умов. од.	57,72±2,86	15,72±2,36[1]	44,53±2,14[1/2]	59,34±1,77[2/3]
Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100	5,93±0,35	3,02±0,14[1]	5,98±0,16[2]	4,31±0,35[1/2/3]
Жовчні кислоти, мг%	887,92±16,33	502,31±31,38[1]	799,71±14,261[1/2]	755,82±21,91[1/2]
Холестерин жовчі, г%	31,67±1,81	17,00±1,44[1]	28,10±1,302[2]	23,37±0,82[1/2/3]

Примітки: [1] – вірогідність до показників тварин групи негативного контролю; [2] – вірогідність до показників тварин групи позитивного контролю; [3] – вірогідність до показників групи тварин, які отримували полігербагастрин.

на реакція відсутня, гемокапілярні розлади виразно знижені.

Досліджені речовини вірогідно знижували, але не відновлювали вміст загальних ліпідів та холестерину в сироватці крові. Виражені зміни відмічались під дією силібору (табл. 3).

Для печінки тварин, які отримували лікування гранулами «Полігербагастрин» (рис. 7-9), характерна помірна жирова дистрофія, що носила дифузний дрібнокрапельний характер, не пошкоджувала цілісність гепатоцитів, у той час як у тварин, які отримували «Силібор», жирова дистрофія відсутня приблиз-

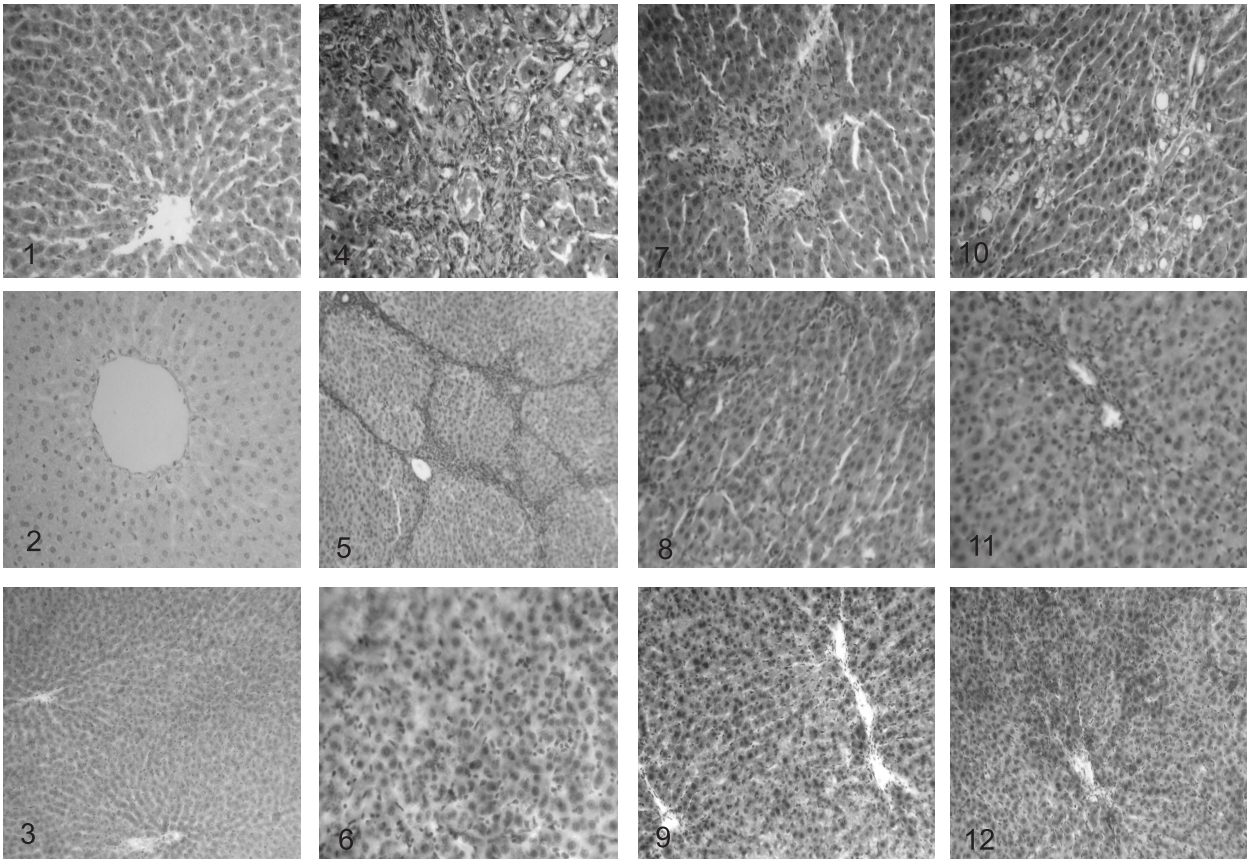

Рис. 1-3 – негативний контроль; 4-6 – позитивний контроль (патологія); 7-9 – патологія+Полігербагастрин; 10-12 – патологія + силібор (пояснення у тексті); 1,4,7,10 – гематоксилін-еозин; 2, 5, 8, 11 – пікрофуксин за Ван-Гізоном; 3, 6, 9, 12 – заморозка, судан IV. x100, 200, 250.

но у 75% щурів (рис. 13-15), у решти вона носила переважно помірний осередковий характер.

Відомо, що жирова дистрофія гепатоцитів виникає як захисно-компенсаторна реакція на порушення ліпідного обміну, але цей процес носить зворотний характер. Початковий етап розвитку хронічного запалення печінки під впливом тетрахлорометану та етанолу супроводжується розвитком жирової дистрофії [3, 26].

Під дією досліджених препаратів включаються захисно-компенсаторні механізми організму (відновлення балансу системи ПОЛ – АОС), яка призупиняє перехід гострого процесу в хронічний. Хронічний процес, що характеризується некрозом, запальною інфільтрацією та ознаками початкового фіброзу для печінки тварин групи позитивного контролю, змінюється на менш виражену патологію – жирову дистрофію гепатоцитів та відновлення нормальної морфологічної структури печінкової паренхіми.

Про підвищення функціональної активності печінки при фармакотерапії гранулами «Полігербагастрин» і таблетками «Силібор» свідчили також результати характеристики жовчовидільної та жовчоутворювальної функції органу: вірогідно підвищувалась секреція жовчі, вміст жовчних кислот та холестерину в жовчі – важливих компонентів зовнішнього секрету печінки. «Полігербагастрин» за даних умов краще за силібор відновлював жовчовиділення і екскреторну функцію печінки завдяки більш вираженим гепатопротекторним властивостям препарату.

Активність маркера холестазу ЛФ вірогідно зменшувалась, але не досягала норми (табл. 3). Патоморфологічні дослідження показали, що для печінки щурів, які отримували гранули «Полігербагастрин» (рис. 7-9), характерна відносно помірна проліферація жовчних канальців; під впливом таблеток «Силібор» проліферація жовчних канальців була невиразною. Морфологічні дослідження стану жовчних канальців дають змогу пояснити підвищену в різному ступені активність ЛФ, що зберігалась у дослідних тварин на тлі лікування (табл. 3). Полігербагастрин за даних умов краще за силібор відновлював жовчовиділення і екскреторну функцію печінки, що є результатом більш виражених гепатопротекторних властивостей препарату.

Хімічний склад гранул «Полігербагастрин» обумовив дію препарату як гепатопротекторного засобу, оскільки він включає БАР антиоксидантної, гепатозахисної та метаболічної дії. Поліфенольні сполуки чинять багатогранний вплив на печінку [1, 4, 8]. Одночасно вони нормалізують структуру і функції мембран гепатоцитів, усувають їх деструкцію при цитолізі і надмірне ущільнення при холестазі, знижують інтенсифікацію ПОЛ і підвищують фізіологічні можливості АОС організму, сприяють відновленню функціональної активності печінки завдяки усуненню порушень метаболічних процесів, зумовлених загибеллю значної частини паренхіми при ураженнях печінки. Крім того, одержаний фармакотерапевтичний ефект пояснюється присутністю в складі гранул вітамінів, макро- та мікроелементів, органічних кислот, ефірних олій тощо. У підвищенні жовчоутворювальної та прискоренні жовчовидільної функцій печінки перевагу гранул «Полігербагастрин», безсумнівно, забезпечують висівки пшеничні, що підсилюють дію біологічно активних речовин [6, 17, 18].

ВИСНОВКИ

Результати дослідження дають підставу вважати, що в умовах хронічного ураження печінки, викликаного тетрахлорометаном та етанолом, гранули «Полігербагастрин» виявили гепатопротекторну активність. Це підтверджується інгібуванням процесів ПОЛ, вірогідним зменшенням показників ліпідного та вуглеводного обмінів та усуненням цитолізу гепатоцитів, позитивним впливом на всі ланки жовчоутворення, стимуляцією синтетичних процесів. Слід зазначити, що за антиоксидантною та жовчовидільною активністю гранули «Полігербагастрин» показали перевагу над препаратом порівняння силібором. Проведені дослідження в напрямку пошуку перспективних лікарських фітопрепаратів та оцінки фармакотерапевтичної ефективності свідчать про доцільність їх включення у комплексну фармакотерапію ушкоджень органів гепатобіліарної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Афанасьева Ю.Г., Фахретдинова Е.Р., Сирин Л.В. // Хим.-фарм. журн. – 2007. – №7. – С. 12-14.*
2. *Бабак О.Я. // Лікування та діагностика. − 2003. − №2. − С. 27-34.*
3. *Вахрушев Я.М. // Терапевт. архив. – 2006. – №11. – С. 83-86.*
4. *Гріднєв О.Є. // Сучасна гастроентерол. – 2005. – №5. – С. 81-83.*
5. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.*
6. *Ковальов В.М., Павлій О.Ш., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії / За ред. проф. В.М.Ковальова. – Х.: «МТК-Книга»; Вид-во НФАУ, 2004. − 704 с.*
7. *Коваленко В.М. // Фармакол. вісник. – 1998. – №2. – С. 19-23.*
8. *Кулагин О.Л., Куркин В.А., Додонов Н.С. // Фармация. – 2007. – №2. – С. 30-32.*
9. *Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справ. / Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 111, 122, 179-180.*
10. *Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.*

11. *Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г., Козачок Г.А. // Лабораторное дело. – 1978. – №3. – С. 149-153.*
12. *Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349-354.*
13. *Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1998. – 703 с.*
14. *Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Докл. АН СРСР. – 1979. – Т. 247, №6. – С. 1513-1516.*
15. *Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь: Збруч, 1995. – 272 с.*
16. *Скарлош В.М. // Фармакол. и токсикол. – 1974. – Т. 37, №6. – С. 701-702.*
17. *Спиридонов В.Н., Яковлєва Л.В., Бєліков В.В., Чуєшов О.В. // Вісник фармації. – 1999. – №1. – С. 74-77.*
18. *Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.*
19. *Філіппов Ю.О. // Гастроентерол. – 2006. – №6. – С. 3-9.*
20. *Хазанов А.И. Функциональная диагностика печени. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 304 с.*
21. *Харченко Н. // Ліки України. – 2004. – №3. – С. 14-18.*
22. *Beutler E.D., Duron Q., Kelly B.M. // J. Labor. Clin. Med. – 1963. – Vol. 61, №5. – P. 882.*
23. *Barbare J.C., Imbert A., Benkirane A. // Presse Med. – 2001. – Vol. 30, №14. – P. 673-676.*
24. *Britton R.S., Bacon B.R. // Hepato-Gastroenterol. – 1994. – Vol. 41, №4. – P. 343-348.*
25. *Crouch M.A., Brophy D.F. // Ann. Pharmacother. – 1998. – Vol. 32, №3. – P. 386.*
26. *Desmet V.J. // Acta Gastroenterol. Belgia. – 1997. – Vol. 60, №4. – P. 259-267.*
27. *Desmet V.J. Mechanism of Inflammation. Liver Cirrosis and its Development. – Dordrecht/Boston/London: Klumer academic publishers, 2000. – P. 13-19.*
28. *Hoofnagele J.H. // Digestion. – 1998. – Vol. 59, №5. – P. 563-578.*

УДК 615.24:615.32:615.453.3:636.028

ВЛИЯНИЕ ГРАНУЛ «ПОЛИГЕРБАГАСТРИН» НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТА У БЕЛЫХ КРЫС

Л.В.Яковлева, Л.В.Гладкова, С.В.Спиридонов, О.В.Геруш, Ю.Б.Ларьяновская

Целью работы явилось изучение фармакологической активности гранул «Полигербагастрин» на модели хронического экспериментального гепатита у белых крыс по сравнению с таблетками «Силибор». Установлено гепатопротекторное действие исследуемых гранул, которые по антиоксидантной и желчевыводящей активности превосходят препарат сравнения.

UDC 615.24:615.32:615.453.3:636.028

THE EFFECT OF «POLYHERBAGASTRIN» GRANULES ON THE CHRONIC EXPERIMENTAL HEPATITIS IN WHITE RATS

L.V.Yakovleva, L.V.Gladkova, S.V.Spiridonov, O.V.Gerush, Yu.B.Laryanovska

The purpose of the work was the study of the pharmacological activity of «Polyherbagastrin» granules in the model of the chronic experimental hepatitis in white rats in comparison with «Silibor» tablets. The hepatoprotective effect of the granules investigated has been determined; they exceed the reference medicine in their antioxidant and bile-excreting activity.