

Рекомендована д.м.н., академіком АНТК України І.Л.Диким

УДК 615.244.577.1

ВПЛИВ ТАБЛЕТОК СИЛІБОРУ, ОДЕРЖАНИХ ЗА НОВОЮ ТЕХНОЛОГІЄЮ, НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ МІКРОСОМ

А.Д.Гордієнко

Українська фармацевтична академія

Центральна науково-дослідна лабораторія

Встановлено, що в системі in vitro таблетки силібору, одержані за новою технологією, інгібують процеси ПОЛ інтактних і оброблених ССІ₄ мікросом та відновлюють гідроксилазну активність мікросом в умовах ССІ₄-гепатиту не гірше від таблеток силібору, одержаних за діючою технологією.

Таблетки силібору, виготовлені за новою технологією, проявляють антиоксидантний ефект в системі in vitro і відновлюють функціональну активність мікросом з печінки щурів при ССІ₄-гепатиті не гірше від таблеток силібору, одержаних за діючою технологією.

Основне місце в комплексній терапії гострих та хронічних гепатитів займають флавоноїдні препарати з гепатопротекторною дією, серед яких широко використовується вітчизняний препарат — таблетки силібору [5].

Об'єктом дослідження даної експериментальної роботи були таблетки силібору, виготовлені за новою технологією на Харківській фармацевтичній фірмі "Здоров'я". За вимогами Фармакологічного комітету МОЗ України об'єм доклінічних досліджень для такого роду оновлених препаратів включає вивчення гострої токсичності та підтвердження специфічної фармакологічної дії, що є одним з етапів впровадження препарату в медичну практику. В зв'язку з цим мета роботи полягала в порівняльному вивченні дії таблеток силібору, одержаних за новою технологією (I), та таблеток силібору, виготовлених за діючою технологією (II), на ПОЛ мікросом з печінки щурів в системі in vitro, гідроксилазну активність мікросом в умовах ССІ₄-гепатиту, а також у вивченні токсичності субстанції і таблеток силібору, виготовлених за новою технологією.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проводили на щурах-самцях масою 200-250 г. Гострий гепатит у щурів викликали

введенням ССІ₄ внутрішньошлунково в дозі 2,5 мл/кг у вигляді 50,0%-го розчину на вазеліновій олії. Через 2 год. після введення ССІ₄ вводили водні суспензії таблеток силібору I в дозах 65, 130 та 260 мг/кг і таблеток силібору II в дозах 130 та 260 мг/кг (в перерахунку на субстанцію силібору). Через 24 год. тварин декапітували і з печінки виділяли мікросомальну фракцію за методом [8]. Вплив таблеток силібору I та II на ферментативні та аскорбатзалежні процеси ПОЛ мікросом вивчали в системі in vitro шляхом додавання останніх в полярографічну камеру до мікросом з печінки інтактних щурів та мікросом, оброблених ССІ₄ [2]. Мікросоми обробляли ССІ₄ так, як описано в роботі [4]. Активність ПОЛ реєстрували за швидкістю поглинання кисню. Про гідроксилазну активність мікросом судили за швидкістю окислювального гідроксилювання субстрату амідопіріну [7]. Поглинання кисню суспензією мікросом реєстрували на полярографі ОН-102 (Угорщина) з використанням закритого платинового електроду типу Кларка при 30°C. Вміст білка мікросом визначали за методом Лоурі [9].

Експерименти по вивченню гострої токсичності субстанції силібор і таблеток силібор, одержаних за новою технологією, проводили на білих мишах обох статей масою 18-22 г. Таблетки силібору I та II вводили мишам внутрішньошлунково в дозах 5,0; 10,0 та 16,5 г/кг, а субстанцію силібор I та II — в дозах 2,4 та 10 г/кг. Токсичну дію таблеток силібору та субстанцій силібору оцінювали, враховуючи загальний стан тварин та рівень їх виживання. Спостереження проводили на протязі двох тижнів. Статистичну обробку проводили з використанням критерію Ст'юдента.

Результати дослідження

В таблиці 1 наведені дані, які характеризують вплив таблеток силібору I та II на ферментативне і аскорбатзалежне ПОЛ інтактних мікросом та мікросом, оброблених ССІ₄ в системі in vitro. Як

Таблиця 1

Вплив таблеток силібору, одержаних за новою технологією, на ПОЛ мікросом в системі *in vitro* в порівнянні з діючою формою силібору

| Препарати | ІД ₅₀ (мкг/мл) | | | | Кількість спостережень |
|---|---------------------------|---------------------|---------------------------------------|---------------------|------------------------|
| | Мікросоми інтактні | | Мікросоми, оброблені ССІ ₄ | | |
| | Ферментативне ПОЛ | Аскорбатзалежне ПОЛ | Ферментативне ПОЛ | Аскорбатзалежне ПОЛ | |
| Таблетки силібору, одержані за новою технологією | 91,0 | - | 110,0 | 117,0 | 6 |
| Таблетки силібору, одержані за діючою технологією | 96,0 | - | 125,0 | 119,0 | 6 |

Примітка. ІД₅₀ — концентрація препарату в перерахунку на субстанцію силібору в мкг/мл, яка пригнічує процеси ПОЛ мікросом на 50,0%.

видно з табл. 1, антиоксидантна активність таблеток силібору I в умовах ферментативного ПОЛ як інтактних мікросом, так і мікросом, оброблених ССІ₄, трохи вища, ніж таблеток силібору II. Величини ІД₅₀ силібору I та II, ідентичні концентраціям препаратів, які інгібують ПОЛ на 50,0%, свідчать про те, що антиоксидантна дія таблеток силібору I і II ефективніша в умовах ПОЛ інтактних мікросом, ніж при ПОЛ мікросом, оброблених ССІ₄. Ефект інгібування таблетками силібору процесів ПОЛ мікросом проявляється, очевидно, за рахунок рухомого атома водню в структурі субстанції силібору [1].

Результати вивчення впливу таблеток силібору на гідроксилазну активність мікросом з печінки щурів в умовах гострого ССІ₄-гепатиту представлені в табл. 2. Як видно з табл. 2, через 24 год. ССІ₄-інтоксикації вірогідно знижується активність окислювального гідроксилювання амідопіріну мікросом. Таке зниження гідроксилазної активності мікросом при ССІ₄-інтоксикації обумовлене різким падінням рівня цитохрому Р-450, а також зниженням вмісту фосфоліпідів мембран мікро-

сом [4]. Таблетки силібору I та II, введені щурам внутрішньошлунково в дозах 130 і 260 мг/кг на фоні патології з ССІ₄, вірогідно і в однаковій мірі відновлювали гідроксилазну активність мікросом печінки щурів в порівнянні з нелікованою патологією.

Захисний ефект таблеток силібору при ССІ₄-гепатиті обумовлений, очевидно, антиоксидантними властивостями флавоноїдів, які входять до складу таблеток [3]. Таблетки силібору I, введені щурам внутрішньошлунково в дозі 65 мг/кг на фоні патології з ССІ₄, такого ефекту не проявили.

Проведені дослідження гострої токсичності показали, що внутрішньошлункове введення мишам таблеток силібору та субстанції силібору I та II в дозі 16,5 г/кг і 10 г/кг відповідно не спричиняло загибель жодної тварини і не чинило видимої токсичної дії на організм.

Отже, по токсичності в гострих експериментах таблетки силібору I та II за класифікацією К.К. Сидорова [6] відносяться до малотоксичних речовин.

Таким чином, результати проведених експериментальних досліджень свідчать про те, що таб-

Таблиця 2

Вплив таблеток силібору I на гідроксилазну активність мікросом з печінки щурів в умовах ССІ₄-гепатиту в порівнянні з таблетками силібору II

| Показник | Умови експерименту | | | | | | |
|---|----------------------------|------------------|----------------------------|--------------|--------------|-----------------------------|--------------|
| | Контроль, інтактні тварини | ССІ ₄ | ССІ ₄ | | | | |
| | | | Таблетки силібору I, мг/кг | | | Таблетки силібору II, мг/кг | |
| | | | 65 | 130 | 260 | 130 | 260 |
| V _{амідоп.} / V _{НАД·Ф·Н} | 1,72±0,066 | 1,13±0,022* | 1,20±0,075 | 1,49±0,043** | 1,49±0,014** | 1,52±0,066** | 1,47±0,042** |
| Кількість тварин | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 6 | 6 |

Примітка.

1. * — відмінність вірогідна в порівнянні з контролем;

2. ** — відмінність вірогідна в порівнянні з ССІ₄.

3. V_{амідоп.} / V_{НАД·Ф·Н} — відношення швидкості поглинання кисню мікросомами при окисленні НАД·Ф·Н після додавання амідопіріну до швидкості поглинання кисню при окисленні НАД·Ф·Н.

летки силібору, одержані за новою технологією, не поступаються таблеткам силібору, виготовленим за діючою технологією, у відношенні антиоксидантної активності (здатності інгібувати ПОЛ в інтактних і оброблених CCl_4 мікросом), відновленні функціональної активності мікросом печінки щурів на фоні CCl_4 і є малотоксичними. Ці дані дозволяють рекомендувати таблетки силібору, одержані за новою технологією, як гепатозахисний засіб для використання в медичній практиці.

ВИСНОВКИ

1. В системі *in vitro* таблетки силібору, одержані за новою технологією, проявляють виражений антиоксидантний ефект, який не поступається антиоксидантному ефекту таблеток силібору, одержаних за діючою технологією.

2. В умовах експериментального CCl_4 -гепатиту таблетки силібору, одержані за новою технологією, не гірше від таблеток силібору, одержаних за діючою технологією, відновлюють функціональну активність мікросом з печінки щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. — Киев: "Наукова думка". — 1976. — 260 с.
2. Гордиенко А.Д., Левченко В.В., Оболенцева Г.В.// Лабораторные животные. — 1992. — Т. 2. — №1. — С. 5-8.
3. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. — Киев: "Здоровье". — 1989. — 166 с.
4. Добрынина О.В., Мигушина В.Л., Шатинина С.З. и др.// Бюл. exper. биол. и мед. — 1987. — Т. 104. — №9. — С. 301-303.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей. — 1994. — Ч. 1. — С. 612.
6. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения// Токсикология новых промышленных химических веществ. — М.: Медицина АМН СССР, 1973. — Вып. 13. — С. 47-51.
7. Чистяков В.В., Ратникова Л.А., Лаврецкая Э.Ф. и др.// Фармакол. и токсикол. — 1977. — Т. 40. — №4. — С. 438-441.
8. Kamath S.A., Narayn K.A.// *Analyt. Biochem.* — 1972. — Vol. 48. — №1. — P. 53-61.
9. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. et al.// *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193. — №1. — P. 265-275.

УДК 615.244.577.1

ВЛИЯНИЕ ТАБЛЕТОК СИЛИБОРА, ПОЛУЧЕННЫХ ПО НОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ, НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИКРОСОМ

А.Д.Гордиенко

Показано, что в системе *in vitro* таблетки силібора, полученные по новой технологии, ингибируют процессы ПОЛ интактных и обработанных CCl_4 микросом и восстанавливают гидроксилазную активность микросом в условиях CCl_4 -гепатита не хуже таблеток силібора, изготовленных по действующей технологии.

UDC 615.244.577.1

INFLUENCE TABLETS OF SILIBOR RECEIVED BY THE NEW TECHNOLOGY ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF MICROSOMES

A.D.Gordiyenko

It is shown that in system *in vitro* tablets of silibor received by the new technology inhibit the processes of lipid peroxidation of intact lysosomes and lysosomes which were under influence of CCl_4 . Tablets of silibor recover the hydroxylase activity of microsomes on condition CCl_4 -hepatitis no worse that tablets of silibor received by the known technology.