

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ НОВОГО ЕНТЕРОСОРБЕНТА ГРАЦЕОЛУ ЯК ГЕПАТОПРОТЕКТОРА

Є.В.Бондарєв

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: цеоліт; токсичний гепатит; гепатозахисна дія; антиоксидантний ефект

За сучасними даними, у внутрішнє середовище людини постійно потрапляє близько 100000 чужорідних сполук ксенобіотиків. У теперешній час зазнала істотних змін структура захворюваності і смертності: на перші місця вийшли хвороби серцево-судинної системи, патологія системи травлення, пухлинні захворювання органів дихання, нервової системи. Найбільше число хвороботворних речовин надходить з їжею. Тому важливою перешкодою на шляху можливого проникнення небезпечних агентів в організм людини є печінка, яка здійснює детоксикаційну функцію. На моделі токсичного тетрахлорметанового гепатиту встановлений гепатозахисний ефект гранул цеоліту "Грацеол" — нового оригінального препарату на основі природних глинистих мінералів. Показано, що за виразністю гепатозахисної дії гранули цеоліту "Грацеол" не поступаються вітчизняному препарату сорбційної дії "Ентеросгель", а за деякими показниками мають більшу ефективність.

Патологічна активація процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) вважається на сьогоднішній день провідним механізмом патогенезу різноманітних нозологічних форм патології печінки [10, 12, 14]. Доведено, що інтенсивність ПОЛ у гепатоцитах визначається станом багатоконпонентної антиоксидантної системи (АОС), спрямованої, перш за все, на знешкодження низько- та високомолекулярних вільних радикалів. Виснаження АОС спричиняє поглиблення патологічних порушень у печінці, що є переконливим аргументом на користь призначення при ПОЛ-зумовлених гепатопатологіях антиоксидантних препаратів. Найбільш численна група сучасних антиоксидантів-гепатопротекторів представлена препаратами на основі біофлавоноїдів [6, 9, 13], які за фітохімічними характеристиками належать до класу рослинних фенольних сполук. Серед інших представників цього класу особливої

уваги заслуговують сорбенти [5, 11, 15, 16, 17], зокрема новий препарат гранул цеоліту "Грацеол", причому на сьогоднішній день доведена його антиоксидантна активність [1]. Наведене стало передумовою фармакологічного випробування гранул грацеолу як потенційного антиоксиданта-гепатопротектора. Мета цієї роботи — вивчення впливу гранул грацеолу, вилучених із природного глинистого мінералу цеоліту, на перебіг тетрахлорметанового гепатиту у білих шурів у порівнянні з вітчизняним ентеросорбентом ентеросгелем.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на моделі токсичного тетрахлорметанового гепатиту [3] на 25 безпородних білих щурах масою 180-220 г. Тварини були розділені на 4 групи: 1 група — інтактний контроль; 2 група — контрольна патологія (тварини, які отримували перорально тетрахлорметан у

дозі 0,4 мл/100 г маси тварини протягом 3 діб), 3, 4 групи — тварини дослідних груп, яким на тлі тетрахлорметану щоденно весь означений термін після завершення затравки вводили відповідно гранули цеоліту та ентеросгель в умовно терапевтичних дозах, встановлених при вивченні антиоксидантної активності (гранули цеоліту "Грацеол" — 0,5 г/кг, ентеросгель — 2,1 г/кг). Для оцінки впливу препаратів на метаболічні процеси у організмі тварин при тетрахлорметановому гепатиті визначали вміст відновленого глутатіону, малонового діальдегіду та каталази у сироватці крові за наборами фірми "Lachema", у печінці — вміст дієновок кон'югатів та каталази. Збалансованість ПОЛ/АОС визначали за вмістом вторинного продукту ПОЛ — малонового діальдегіду (МДА) [7], вмістом відновленого глутатіону (GSH) [8] у гомогенатах печінки. Досліджували також інтенсивність жовчоутворення та вміст у жовчі холестерину [4]. Обробку результатів здійснювали варіаційно-статистичним ме-

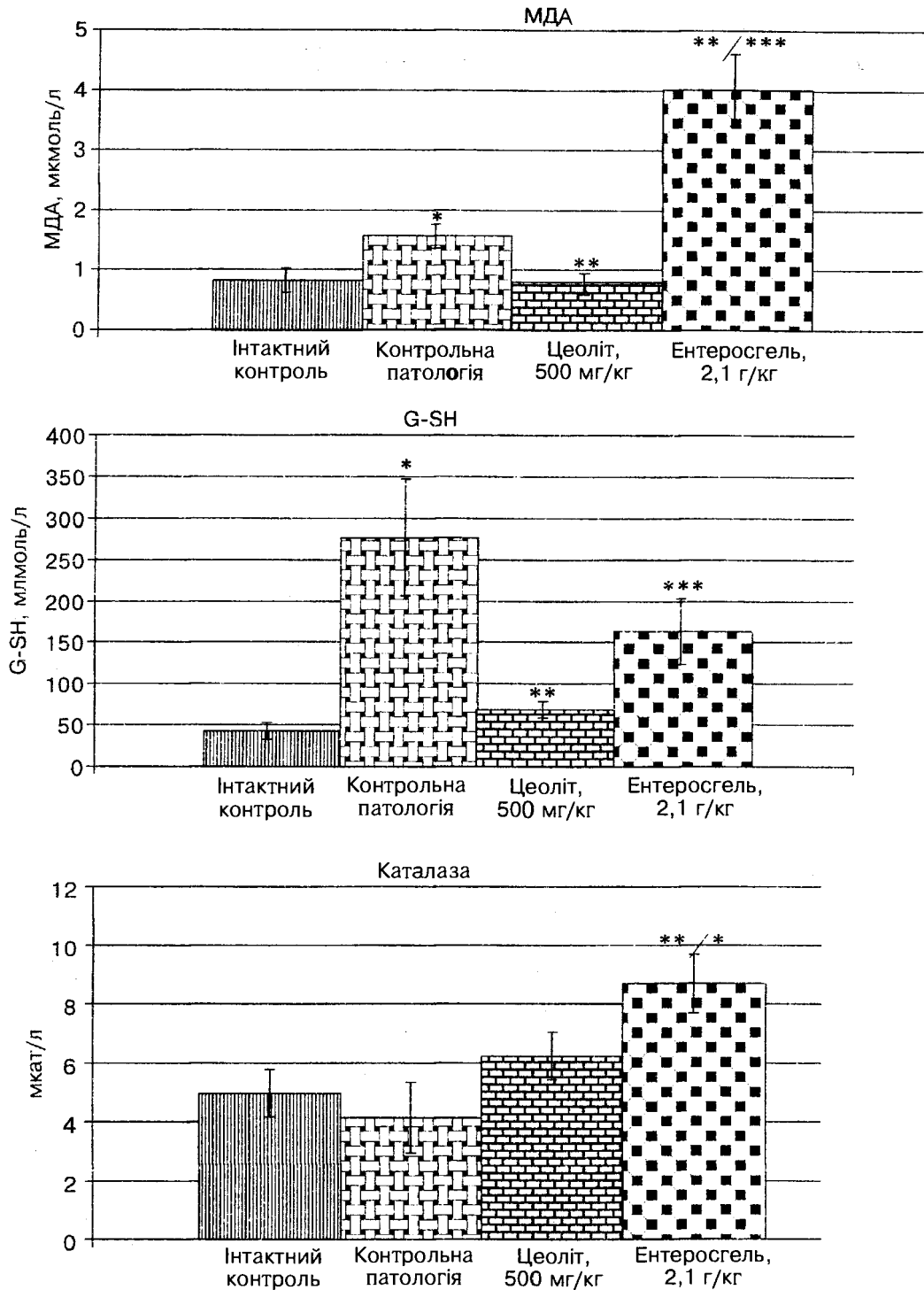


Рис. 1. Показники МДА, G-SH та каталази у сироватці крові у щурів на моделі тетрахлорметанового гепатиту

Примітки:

- 1) * — відхилення вірогідне по відношенню до інтактного контролю, $P \leq 0,05$;
- 2) ** — відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, $P \leq 0,05$;
- 3) *** — відхилення вірогідне по відношенню до цеоліту, $P \leq 0,05$.

тодом з використанням критерію Ст'юдента (t) [2].

Результати та їх обговорення

Отримані дані представлені на рис. 1-3. Як видно з наведених

даних, введення тваринам тетрахлорметану спричиняло вірогідне до інтактного контролю збільшення вмісту малонового діальдегіду та відновленого глутатіону у сироватці та у гомогенаті печінки за рахунок компенсатор-

ного синтезу радикалів у відповідь на інтоксикацію. Тенденція до зниження активності каталази у сироватці носила невірогідний характер. Вірогідне збільшення концентрації каталази та малонового діальдегіду у гомогенаті пе-

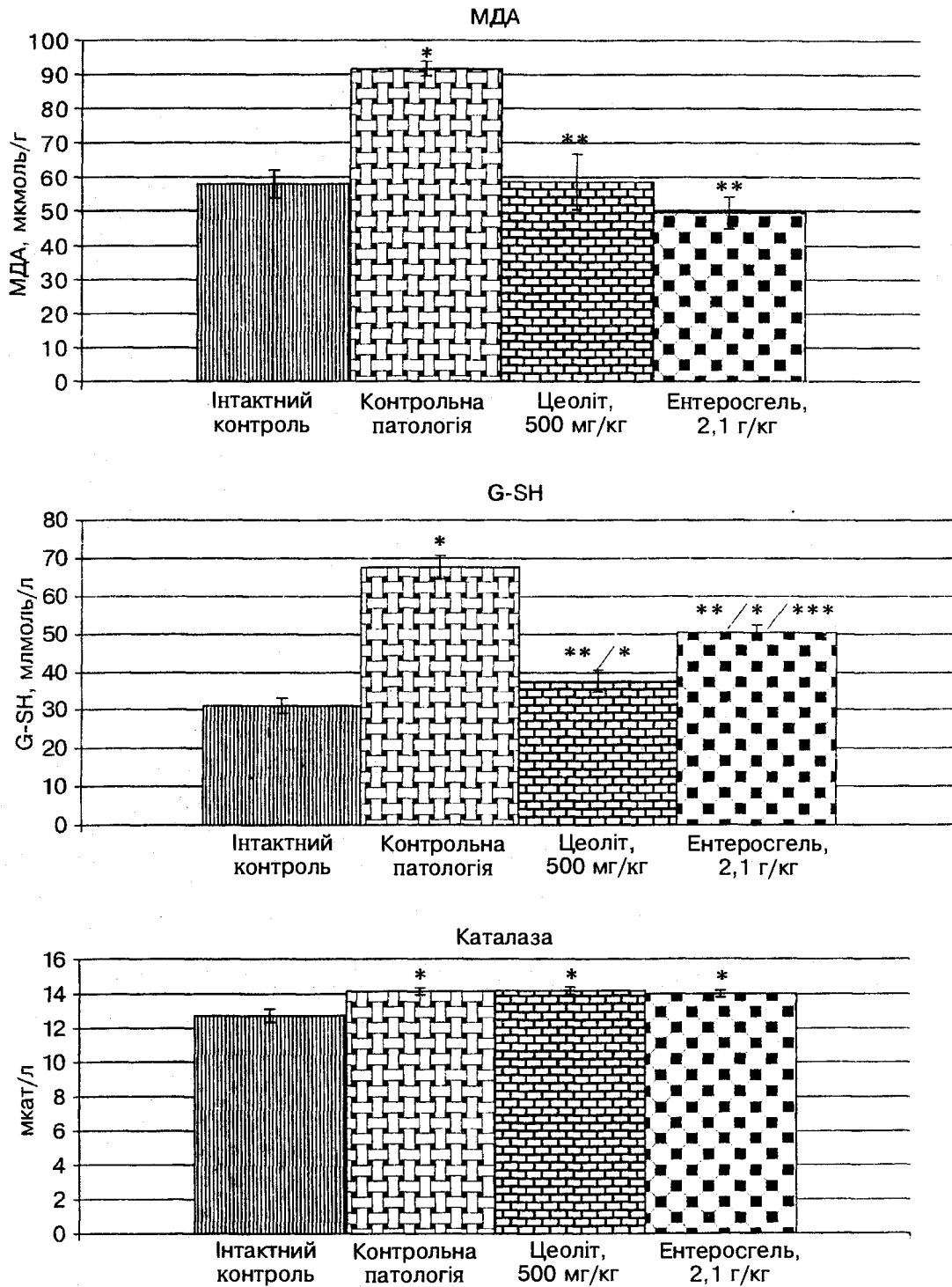


Рис. 2. Показники МДА, G-SH та каталази у гомогенаті печінки у щурів на моделі тетрахлорметанового гепатиту

Примітки:

- 1) * — відхилення вірогідне по відношенню до інтактного контролю, $P \leq 0,05$;
- 2) ** — відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, $P \leq 0,05$;
- 3) *** — відхилення вірогідне по відношенню до цеоліту, $P \leq 0,05$.

чінки тварин з контрольною патологією відбувається через пошкодження відновленого глутатіону у печінці та виходу перекису водню у кров. На тлі інтенсифікації ПОЛ зрушень зазнає й жовчовидільна функція печінки:

з виразною вірогідною тенденцією зменшується інтенсивність жовчовиділення, а також невірогідний вміст у жовчі холестерину. Загалом усі наведені дані свідчать про порушення специфічних функцій печінки, спричинених гі-

перактивацією ПОЛ під впливом тетрахлорметану.

Лікувально-профілактичне введення білим щурам гранул цеоліту "Грацеол" у дозі 0,5 г/кг приводило, насамперед, до відновлення гомеостазу. Так, під

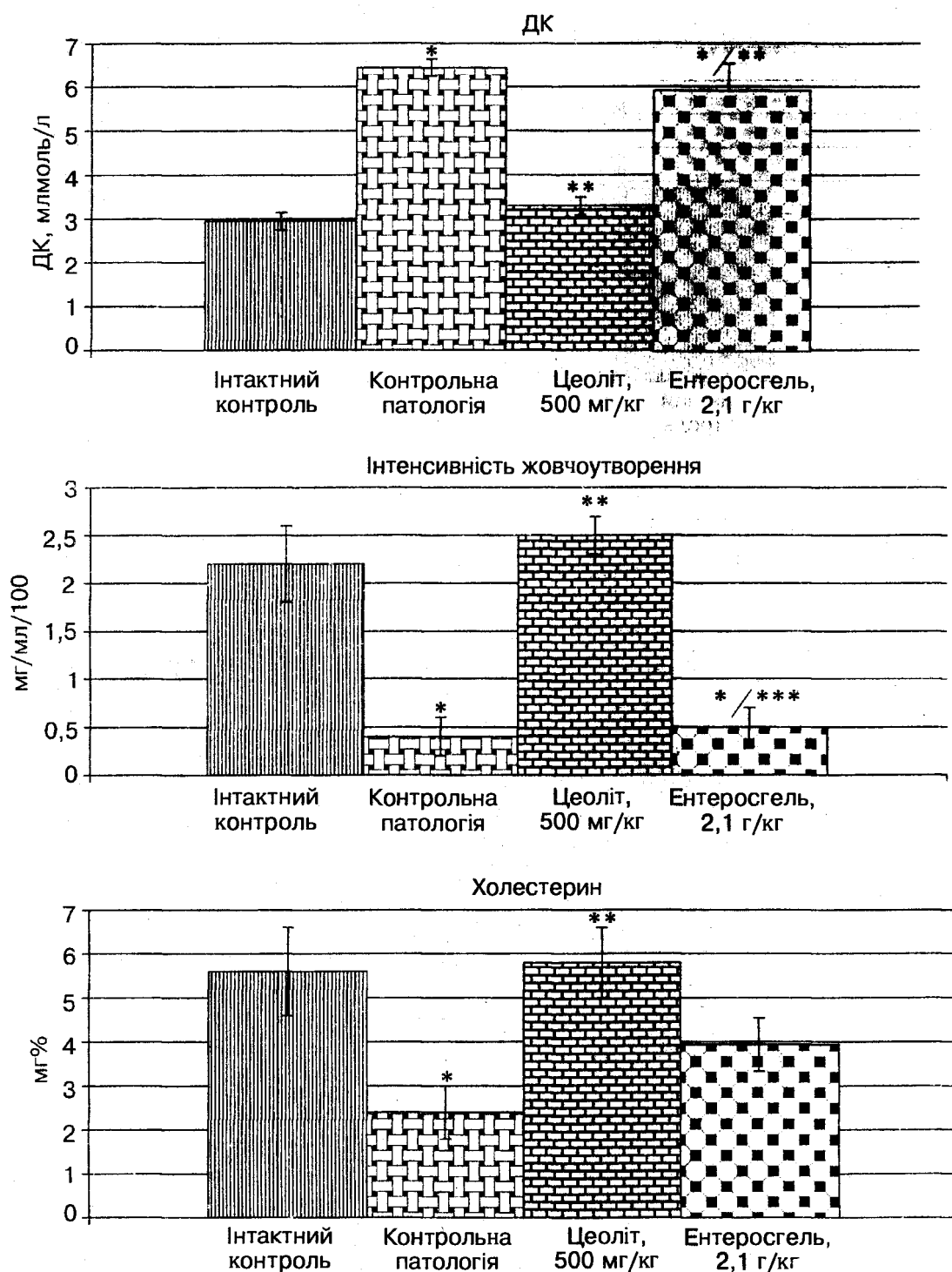


Рис. 3. Вміст ДК у печінці, інтенсивність жовчоутворення та вміст у жовчі холестерину

Примітки:

- 1) * — відхилення вірогідне по відношенню до інтактного контролю, $P \leq 0,05$;
- 2) ** — відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, $P \leq 0,05$;
- 3) *** — відхилення вірогідне по відношенню до цеоліту, $P \leq 0,05$.

впливом грацеолу вірогідно зменшувалися показники відновленого глутатіону, рівень малонового діальдегіду, дієнові кон'югати як у сироватці, так і у гомогенаті печінки стосовно контрольної патології. Активність каталази за-

лишається на рівні нелікованих тварин, що може свідчити про підтримку грацеолом функціональної активності ферменту. У тварин, лікованих ентеросгелем, на відміну від грацеолу вірогідно збільшується показник малоно-

вого діальдегіду по відношенню до контрольної патології та інтактних тварин. Але у гомогенаті печінки цей показник вірогідно зменшувався і невірогідно — до інтактного контролю. Враховуючи резорбтивну дію ентеросгелю

можна припустити сорбцію малонового діальдегіду цим ентеросорбентом з наступним виведенням продуктів ПОЛ з організму. Стосовно активності каталази цей показник не відрізнявся від грацеолу.

Гепатозахисна дія грацеолу позначилась вірогідною відмінністю від показників нелікованих тварин, а також на поліпшенні здатності печінки до секреції та син-

тезу компонентів жовчі (за вмістом холестерину) до рівня інтактних тварин. На відміну від грацеолу препарат порівняння "Ентеросгель" не змінював інтенсивності жовчоутворення по відношенню до групи контрольної патології та невірогідно збільшував вміст холестерину у жовчі.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що гранули цеоліту "Грацеол", які за своїм

складом є природним глинистим мінералом, виявляють гепатозахисний ефект при тетрахлорметановому ушкодженні печінки.

2. За виразністю гепатопротекторної дії при експериментальному тетрахлорметановому гепатиті гранули цеоліту "Грацеол" не тільки не поступаються вітчизняному ентеросорбенту "Ентеросгель", але за деякими показниками виявили більшу ефективність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондарев Е.В. Экспериментальное обоснование энтеросорбции гранулами цеолита при остром перитоните. III Республ. научно-практ. конф. "Новое в клинической фармакологии и фармако-терапии заболеваний внутренних органов." Матер. конф. — X., 16-17 ноября 2000. — С. 233-234.
2. Иванов Ю.И., Погорелюк Р.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. — М.: Медицина, 1990. — 224 с.
3. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств (изд. офиц.) / С.М.Дрогвоз, С.И.Сальникова, Н.П.Скакун и др. — К.: ФКМЗ Украины, 1994. — 46 с.
4. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. и др. //Лаб. дело. — 1978. — №3. — С. 149-153.
5. Радченко В.Г. Энтеросорбция. — С.-Пб, 1991. — С. 237-247.
6. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернополь: Збруч, 1995. — С. 7-189.
7. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 42-44, 66-68.
8. Beutler E.D., Duron Q., Kelly B.M. //J. Lab. Clin. Med. — 1963. — Vol. 61, №15. — P. 882.
9. Bordas E., Bretter E., Andonescu E. //Farmacia. — 1990. — Vol. 38, №3-4. — P. 15-22.
10. Britton R.S., Bacon B.R. //Hepato-Gastroenterology. — 1994. — Vol. 41, №4. — P. 343-348.
11. Friedman E.A., Saltzman M.I., Beger M.M., Josephson A.S. //Kidney Int. — 1976. — Vol. 103. — P. 273-276.
12. Haliwell B. //Annu. Rev. Nutr. — 1996. — Vol. 16, №33. — P. 50.
13. Hassig A., Liang W.X., Schwabl H., Stampfli K. //Med. Hypotheses. — 1999. — Vol. 52, №5. — P. 479-481.
14. Hoyumpa A.M., Schenker S. Drugs and liver. Gastroenterology and Hepatology. The Comprehensive Visual Reference. — Philadelphia: Current Medicine, 1996. — P. 6.11-6.22.
15. Lesch P., Blume U., Scheibe G. et al. //Klin. Wschr. — 1976. — Bd. 54. — S. 509-516.
16. Winchester J.F., Apiloga M.T., Macray I.M. et al. //Proc. Eur. Dial. Transplant. Ass. — 1975. — Vol. 12. — P. 526-532.
17. Yatzidis H., Oreopoulos D. //Kidney Int. — 1976. — Vol. 10. — P. 215-217.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (0572) 14-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 14.01.2004 р.