

СПІВСТАВЛЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ОРИГІНАЛЬНИХ ЕЛАГОТАНІНОВІСНИХ ПРЕПАРАТІВ

Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова, І.М.Риженко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: елаготаніни; гепатопротекторна дія; антирадикальна активність; антиоксидантний захист

На моделях експериментальних гепатитів, які відрізняються характером перебігу, досліджені особливості гепатопротекторної дії альтану і елгацину — оригінальних вітчизняних елаготаніновісних препаратів. За показниками, які віддзеркалюють збалансованість ПОЛ/АОС у печінці та функціональний стан органу, встановлено, що лікувальна ефективність альтану переважає таку в елгацину в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту і послаблюється порівняно з останнім при субхронічному тетрацикліновому гепатиті. Доведено, що при гострому гепатиті вираженість гепатозахисного ефекту альтану і елгацину знаходиться у симбатній залежності від їхньої антирадикальної активності. При хронічному гепатиті на перше місце виступає здатність препаратів підтримувати функціональну дієспроможність ендогенної антиоксидантної системи. За результатами дослідження зроблено висновок про доцільність застосування альтану з метою превентивного антиоксидантного захисту та при гострих токсичних ураженнях печінки, тоді як елгацин з більшою ефективністю може використовуватися для фармакокорекції гепатопатологій із хронічним характером перебігу.

Відомо, що кардинальні молекулярні процеси, пов'язані з гепатотоксичністю, визначаються так званим біологічним парадоксом: у процесі виконання органом найважливішої з функцій — знешкоджувальної утворюються токсичні продуценти, зокрема радикальної природи, які спричиняють ураження мікросомальних структур та печінки взагалі [1, 3, 7, 9, 13]. За даними сучасної літератури імовірність розвитку та прогресування гепатопатологій вільнорадикального генезу зумовлюється насамперед станом природної антиоксидантної системи (АОС), у складі якої найчисленніша група компонентів екзогенного походження представлена фенольними сполуками [8, 12, 14, 15]. У ЦНДЛ НФаУ проводиться цілеспрямоване фармакологічне дослідження та впровадження нової групи природних антиоксидантів, створених на основі рослинних поліфенолів з гру-

пи елаготанінів, представниками яких є оригінальні препарати "Альтан" і "Елгацин". Дослідження механізму антиоксидантної дії альтану і елгацину дозволило встановити виразнішу здатність альтану порівняно з елгацином до безпосередньої інактивації радикальних форм кисню (АФК), що може обумовлюватися гідролізом альнітанінів альтану та вивільненням гексагідроксифенольних залишків у процесі біотрансформації [5, 6]. Зазначене поставило питання про можливі розбіжності у прояві гепатопротекторної дії альтану і елгацину в умовах експериментальних гепатологій вільнорадикального генезу, різних за характером перебігу, що визначає і різний ступінь зрушення рівноваги ПОЛ/АОС.

Матеріали та методи

Порівняння особливостей гепатопротекторної дії альтану і елгацину здійснювали на моделях

гострого тетрахлорметанового гепатиту і тетрациклінового гепатиту із субхронічним характером перебігу у білих щурів [3, 4]. Вивчаємі препарати вводили дослідним тваринам внутрішньошлунково в умовно терапевтичній дозі 1 мг/кг. Інтенсивність процесу ПОЛ під час інтоксикації та на тлі введення препаратів і функціональний стан печінки оцінювали за наступними показниками: за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [i], вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [i], активністю антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази (СОД) [1] і каталази [i] у гомогенаті печінки, активністю сироваточної АЛАТ, яку визначали за допомогою діагностикумів фірми "Lachema". Досліджували також специфічну жовчовидільну функцію печінки за методом Н.П.Скакуна та А.М.Олійник [4].

Результати та їх обговорення

Аналізуючи дані, наведені у табл. 1 і 2, можна відзначити більшу ефективність альтану як

Таблиця 1

Вплив альтану та елгацину на показники стану ПОЛ/АОС та функціонального стану печінки при гострому тетрахлорметановому гепатиті у білих щурів

Показник	Дослідні групи тварин			
	інтактний контроль, n=7	контрольна патологія, n=7	патологія+альтан, 1 мг/кг, n=7	патологія+елгацин, 1 мг/кг, n=7
АлАТ сироватки, ммоль/г·л	0,94±0,17	1,93±0,04*	1,26±0,19**	1,46±0,19*
У печінці				
МДА, мкмоль/г	61,42±3,79	95,06±8,24*	63,76±7,05**	66,97±6,70**
ВГ, мг%	32,09±3,97	15,76±1,99*	50,32±8,02**	31,94±2,75**
СОД, ум.од.	2,50±0,25	5,40±0,58*	2,59±0,17**	2,92±0,30**
Каталаза, мкат/л	1,63±0,53	3,40±0,16*	1,81±0,25**	1,52±0,40**
Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100	5,02±0,32	2,44±0,36*	3,56±0,29	3,22±0,49*
Холато-холестериновий коефіцієнт	11,5±0,3	3,0±0,7*	15,5±1,3*/**	16,9±1,7*/**

Примітки тут і в табл. 2:

- 1) * — розбіжність вірогідна порівняно з інтактним контролем ($p \leq 0,05$);
- 2) ** — розбіжність вірогідна порівняно з контрольною патологією ($p \leq 0,05$);
- 3) n — кількість тварин у групі.

фармакокоректора при гострому токсичному гепатиті, у той час як застосування елгацину було дещо більш прийнятним при гепатиті із субхронічним характером перебігу. На користь даного ствердження свідчать нижченаведені дані біохімічного обстеження, за якими можна оцінити перевагу лікувальної дії альтану або елгацину при одночасно порівняній вираженості їхньої дії до відновлення інших тестових показників. Під впливом як альтану, так і елгацину на тлі тетрахлорметанової інтоксикації вміст МДА у печінці досягав значень інтактних тварин, що може бути свідченням підтримки діеспроможності процесу утилізації згаданого альдегіду до жирних кислот, які

перетворюються до кінцевих продуктів у реакціях β -окиснення [1, 13]. Поряд з цим під впливом альтану більш виразно нормалізувався функціональний стан першої ланки ендогенної ферментативної АОС, а саме активність СОД, що свідчить про високий рівень захисту гепатоцитів від впливу супероксиданіону (СОА) та гідроксильних радикалів. Зазначене можна вважати віддзеркаленням більш виражених ніж у елгацину прямих антирадикальних властивостей альтану [5]. Надмірніше за інтактний контроль підвищення концентрації ВГ у групі тварин, які отримували альтан, може зумовлюватися стимуляцією процесу знешкодження ліпоперексидів внаслідок підтримки функ-

ціонування ферментів глутатіонового редокс-циклу — глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази [9, 14, 15]. Отже, виражена здатність альтану до інактивації АФК більшою мірою сприяє захисту та витрачання ВГ у складі антипероксидних ферментів. Водночас стимуляція обміну глутатіону позначається прискоренням глутатіонової кон'югації, що має безпосереднє відношення до утворення та екскреції жовчних кислот у складі жовчі, тобто до забезпечення процесу жовчовиділення, відновлення якого під впливом альтану носило характер вираженої тенденції. При застосуванні елгацину аналогічний показник залишався вірогідно розбіжним з інтактним значенням. Про висо-

Таблиця 2

Вплив альтану та елгацину на показники стану ПОЛ/АОС та функціонального стану печінки при тетрацикліновому гепатиті у білих щурів

Показник	Дослідні групи тварин			
	інтактний контроль, n=7	контрольна патологія, n=7	патологія+альтан, 1 мг/кг, n=7	патологія+елгацин, 1 мг/кг, n=7
АлАТ сироватки, ммоль/год·л	0,66±0,07	1,12±0,14*	0,82±0,09	0,66±0,09**
У печінці				
МДА, мкмоль/г	90,51±3,93	129,92±10,23*	88,98±6,84**	87,44±4,14**
ВГ, мг%	39,09±4,97	45,76±5,49*	46,61±5,59	47,92±4,62
СОД, умов. од.	0,96±0,15	1,94±0,15*	1,20±0,03**	0,99±0,17**
Каталаза, мкат/л	1,83±0,09	2,60±0,16*	2,19±0,13*	2,15±0,25
Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100	6,12±0,92	4,74±0,36	5,16±0,92	4,82±0,49
Холато-холестериновий коефіцієнт	16,5±3,2	14,0±1,7	14,3±0,7	16,0±1,1

кий рівень захисту альтаном структурної цілісності плазматичних мембран свідчило вірогідне відносно контрольної патології послаблення гіпертрансаміназемії, у той час як під впливом елгацину активність АЛАТ вірогідно перевищувала значення інтактних тварин (табл. 1). Таким чином, можна зробити висновок, що при формуванні гострого "окисного стресу", який спостерігається під час тетрахлорметанового гепатиту і супроводжується накопиченням первинних радикальних продуктів, більш виразний ніж у елгацину гепатопротекторний ефект альтану прямо залежно забезпечується його прямою антирадикальною (сквенджерною) активністю [5, 6, 11, 12].

При тетрацикліновому гепатиті нормалізуючий вплив альтану та елгацину на більшість показників, які характеризували стан ПОЛ/АОС, був близьким за виразністю (табл. 2). Поряд з цим вірогідне зменшення гіпертрансаміназемії та підвищення значення

показника літогенності жовчі до інтактного у тварин, лікованих елгацином, свідчать про певну перевагу лікувального ефекту останнього. Можна припустити, що під час хронізації процесу рівновага ПОЛ/АОС має чітко окреслену тенденцію до переважання прооксидантних впливів над антиоксидантними. Зважаючи на визначену високу здатність альтану до участі у окисно-відновних реакціях, не виключається часткове залучення його діючих речовин до процесу генерації активних вільних радикалів [10, 11, 12]. Елгацин, який поступається альтанові за антирадикальною активністю, характеризується меншою "окисно-відновною агресивністю" і не виявляє прооксидантної дії. Наведене тлумачення пояснює послаблення гепатозахисного ефекту альтану порівняно з елгацином при експериментальному субхронічному тетрацикліновому гепатиті.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження гепатозахисної активності альтану і елгацину

— представників нової групи природних антиоксидантів на основі елаготанінів дозволило встановити особливості впливу препаратів на перебіг експериментальних гепатитів.

2. Встановлено, що лікувальна ефективність альтану переважає таку у елгацину в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту і послаблюється порівняно з останнім при субхронічному тетрацикліновому гепатиті.

3. При гострому гепатиті вираженість гепатозахисного ефекту альтану та елгацину знаходиться у симбатній залежності від їхньої антирадикальної активності.

4. На підставі вищенаведеного можна зробити висновок, що застосування альтану більш доцільне з метою превентивного антиоксидантного захисту та при гострих токсичних ураженнях печінки, у той час як елгацин з більшою ефективністю може використовуватися для фармакокорекції гепатопатологій із хронічним характером перебігу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекоменд. — С.-Пб: ИКФ "Фоллиант", 2000. — 104 с.
2. Владимиров Ю.А. //Вестник Росс. АМН. — 1998. — №7. — С. 43-51.
3. Коваленко В.М. //Фармакол. вісник. — 1998. — Березень-квітень. — С. 19-23.
4. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств (изд. офиц.) / С.М.Дрогозов, С.И.Сальникова, Н.П.Скакун, В.В.Слышков. — К.: ФКМЗ Украины, 1994. — 46 с.
5. Яковлева Л.В., Сахарова Т.С., Карбушева І.В. Дослідження гальмуючого впливу альтану на процес генерації активних метаболітів кисню у модельних системах //Сб. "Лекарства-человеку". — 2002. — Т. XVII, №2. — С. 282-286.
6. Abe I., Kashiwagi Y., Noguchi H. et al. //I. Nat. Prod. — 2001. — Vol. 64, №8. — P. 1010-1014.
7. Bunyatyan N.D., Chikitkina V.V., Yakovleva L.V. //Exp. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 61, №5. — P. 53-55.
8. Ferguson L.R. //Mutation Research. — 2001. — №475. — P. 89-111.
9. Gamaley I.A., Klyubin I.V. //Intern. Rev. Cytol. — 1999. — Vol. 188. — P. 203-255.
10. Khan N.S., Ahmad A., Hadi S.M. //Chemico-Biological Interactions. — 2000. — Vol. 125, №3. — P. 177-189.
11. Saint-Cricq De Gautejac N., Provost C., Vivas N. //J. Agric. Food Chem. — 1999. — Vol. 47, №2. — P. 425-431.
12. Scartezzini P., Speroni E. //J. Ethnopharmacol. — 2000. — №71. — P. 23-43.
13. Singh K., Khanna A.K., Chander R. //Indian J. Exp. Biol. — 1999. — Vol. 37, №10. — P. 1025-1026.
14. Chung K.T., Wong T.Y., Wei C.I. et al. //Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 1998. — №38 (6). — P. 421-464.

15. Yoshida T., Hatano T., Ito H. // *Biofactors*. — 2000. — Vol. 13, №1-4. — P. 121-125.

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

Надійшла до редакції 13.01.2003 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату “Алпростан” (конц. д/інф. по 0,2 мл (0,1 мг) в амп.) виробництва “Leciva” a.s., Чеська Республіка

Хворому 44 років на хронічний облітеруючий ендартеріїт був призначений алпростан (внутрішньовенно крапельно по 0,2 мл 1 раз на добу). Після першої ін'єкції препарату з'явилися свербіж шкіри, макульозні висипання на грудях, передпліччях. Алпростан був відмінений. На другий день після застосування алпростану за даними аналізу крові відзначалась еозинофілія — 8%. Для корекції небажаних явищ призначили діазолін, після вживання якого вони зникли без наслідків. Шкідливі звички: паління з 15 років.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Сумського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про побічну дію препарату “Контрикал®” 10 000 (сухий порошок по 10 000 ОД у флаконах) виробництва фірми “AWD GmbH”, Німеччина

Хворій 62 років на хронічний панкреатит у стадії загострення призначили контрикал® 10 000 (внутрішньовенно крапельно по 20 000 ОД 1 раз на добу). Після третьої ін'єкції препарату у неї виникли ядуха, тахікардія, висипання. Контрикал був відмінений. Для корекції небажаних явищ призначили дексаметазон, супрастин. Після вжитих заходів небажані явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Вінницького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про побічну дію препарату “Лідокаїну гідрохлорид” (р-н д/ін. 10% по 2 мл в амп.) виробництва ВАТ “ФФ “Здоров'я”

Хворій 54 років з діагнозом двобічний парез гортані як місцевий анестетик був призначений препарат “Лідокаїну гідрохлорид” (одноразово 2,0 мл у вигляді аплікації на слизову оболонку). Через 30 хв після початку застосування у неї розвинувся набряк язика, гортані, виникли ядуха змішаного типу, гіперемія шкіри верхньої третини тулуба. Препарат був відмінений. Для корекції стану пацієнтки були призначені преднізолон, еуфілін, розчин піпolfену. Через годину після початку медикаментозної терапії небажані явища зникли без наслідків.

З анамнезу відомо, що хвора перенесла струмектомію (2001 р.), а також те, що після застосування розчину глюкози, тренталу виникали алергічні реакції.

Інформація надійшла від Дніпропетровського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.