

# СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ АКТИВНОСТІ КАПСУЛ “ГЕПАФІСАН” В УМОВАХ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ, ВИКЛИКАНОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

*Л.В.Яковлєва, О.В.Геруш\*, О.Б.Леницька*

Національний фармацевтичний університет  
Буковинський державний медичний університет\*

*Ключові слова:* захворювання печінки; гепатит; гепатопротектори; капсули “Гепафісан”

З даних, наведених у статті, випликає, що значний ріст захворювань органів травлення, зокрема різni патології печінки та недоліки їх лікування, є підставою для пошуку, вивчення та створення нових високоефективних лікарських препаратів, які призначені для профілактики та лікування цієї групи захворювань. Велике значення в цьому аспекті набувають гепатопротектори рослинного походження. До цієї групи препаратів можна віднести досліджуваний засіб — капсули “Гепафісан”. У статті наведені результати скринінгових досліджень гепатопротекторних властивостей нового препарату рослинного походження капсул “Гепафісан”. Метою дослідження було визначення найбільш перспективних доз досліджуваного засобу за гепатопротекторною активністю. Дослідження проведено на щурах за умов відтворення гострої патології печінки шляхом ураження її тетрахлорметаном. За результатами дослідження були встановлені найбільш ефективні дози досліджуваного засобу — 54 та 108 мг/кг, перспективні для подальшого вивчення.

**X**ронічні захворювання ШКТ займають одне з перших місць у патології як у дорослих, так і у дітей. Незважаючи на успіхи в діагностиці захворювань органів травлення, 15-20% дорослого населення мають гостру та хронічну форму патології печінки. Захворювання печінки досить часто є причиною непрацездатності та смертності, до того ж спостерігається тенденція до зростання захворюваності, особливо інфекційного характеру [1, 8, 10].

В останні роки ріст захворюваності населення пов’язують з несприятливою екологічною ситуацією, неправильним харчуванням, а також токсичними та алергічними ураженнями органів травлення. Порушення функції гепатобіліарної системи (ГБС) можуть розвиватися під дією чинників інфекційної природи, токсичних речовин екзогенного та ендогенно-

го походження, радіації, гіпоксії, при розладах системної та регіонарної гемодинаміки [8, 10].

Сучасні принципи лікування захворювань печінки передбачають застосування поліпрагмазії. В теперішній час для фармакотерапії та профілактики захворювань ГБС використовують різні групи лікарських препаратів: антиоксиданти, жовчогінні засоби, вітамінні препарати тощо [7, 8].

Однак з числа цих препаратів виділяють відносно невелику групу засобів, які чинять комплексну дію на печінку — це гепатопротектори. Їхня дія спрямована на відновлення гомеостазу в печінці, підвищення резистентності органу до дії екзогенних токсинів, нормалізацію його функцій та стимуляцію репаративних процесів у печінці [3, 5-7].

При лікуванні хронічних захворювань ГБС значну роль ві-

дігають препарати рослинного походження, які чинять комплексну протизапальну, жовчогінну, демінералізувальну, антисептичну, спазмолітичну, капілярозміцнюючу, антибактеріальну дію, посилюють дезінтоксикаційну функцію печінки, нормалізують тонус жовчного міхура. Вказані ефекти розвиваються завдяки наявності в складі рослинних препаратів різних класів біологічно активних речовин (БАР) — поліфенолів, сапонінів, лектинів, полісахаридів, екдистероїдів, полівітамінів тощо [3, 5-7].

Враховуючи дані літератури щодо гепатопротекторних властивостей БАР, які входять до складу капсул “Гепафісан”, було доцільним вивчити їх гепатозахисні властивості з метою встановлення можливості використання даного засобу як гепатопротектора.

## Матеріали та методи

У ЦНДЛ НФаУ (зав. проф. Л.В.Яковлєва) на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурах, який вважають еталоном ураження печінки з проявами дис-

**Л.В.Яковлєва** — доктор фармац. наук, професор, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

**О.В.Геруш** — канд. фармац. наук, завідувач кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці)

Таблиця 1

**Вплив капсул “Гепафісан” на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту, викликаного одноразовим уведенням тетрахлорметану (1-а серія досліду)**

Показники	n	Умови досліду				
		інтактний контроль	позитивний контроль (патологія)	патологія + гепабене в дозі 88 мг/кг	патологія + гепафісан у дозі 27 мг/кг	патологія + гепафісан у дозі 81 мг/кг
Виживання, %	8	100	75	75	75	88
МКП	6-8	2,71±0,17	4,12±0,26*	4,18±0,33*	4,06±0,19*	4,47±0,39*
Сироватка крові						
АлАТ, ммоль/л	5-7	0,97±0,09	2,06±0,08*	1,93±0,04*	1,98±0,01*	2,13±0,06*
АсАТ, ммоль/л	5-8	0,92±0,05	1,18±0,09*	1,28±0,05*	1,25±0,05*	1,16±0,10*
Жовч						
ШСЖ, мг/хв/100	5-6	5,52±0,49	2,18±0,58*	5,66±0,32**	4,59±0,75***	2,08±0,15*
Жовчні кислоти, мг%	5-6	1027,60±65,03	1031,70±74,51	1170,10±21,54	1517,11±59,81 */**/***	1108,31±20,49
Холестерин, мг%	5-6	19,07±4,96	57,57±9,55*	27,87±8,73**	43,68±6,09	16,06±2,75**
ХХК	5-6	66,6±12,8	20,7±3,7*	74,0±33,1**	38,6±7,2**	79,7±16,5**

Примітки:

- 1) \* — відхилення показника достовірне відносно показника групи інтактного контролю,  $p<0,05$ ;
- 2) \*\* — відхилення показника достовірне відносно показника групи контрольної патології,  $p<0,05$ ;
- 3) \*\*\* — відхилення показника достовірне відносно показника референтного препарату “Гепабене”,  $p<0,05$ ;
- 4) n — кількість тварин у групі.

функції органу [2, 9], скринінговим шляхом з метою виявлення дозозалежного ефекту капсул “Гепафісан” за гепатозахисною активністю було поставлено 2 серії дослідів по 40 тварин у кожній. Перша серія — 5 груп: 1-а група — інтактний контроль (ІК), 2-а — позитивний контроль (ПК) — нелікована патологія, 3-я — патологія + капсули “Гепафісан” у дозі 27 мг/кг, 4-а — патологія + капсули “Гепафісан” у дозі 81 мг/кг, 5-а — патологія + референтний препарат, капсули “Гепабене” в дозі 88 мг/кг. Друга серія — 5 груп: 1-а група — ІК, 2-а — ПК, 3-я — патологія + капсули “Гепафісан” у дозі 54 мг/кг, 4-а — патологія + капсули “Гепафісан” у дозі 108 мг/кг, 5-а — патологія + референтний препарат, капсули “Гепабене” в дозі 88 мг/кг.

Гострий тетрахлорметановий гепатит у щурів масою 225-250 г (1-а серія досліду) та 190-210 г (2-а серія досліду) викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення 50% масляного розчину тетрахлорметану в дозі 0,7 мл/100 г маси тіла за мето-

дичними рекомендаціями [2]. Суспензію капсулальної маси гепафісану в дозах 27, 54, 81 та 108 мг/кг та референтного препарату капсул “Гепабене” в дозі 88 мг/кг тваринам уводили в лікувально-профілактичному режимі: внутрішньошлунково щодня протягом 2-х тижнів до введення токсину, а в день уведення тетрахлорметану за 1 годину до і через 2 години після його введення.

Тяжка інтоксикація, викликана введенням гепатотоксину, супроводжується порушенням функції печінки. Для модельної патології печінки характерна загибел тварин, тому відсоток їх виживання є одним з показників гепатопротекторної активності. У сироватці крові визначали активність алланіамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) (метод Райтмана-Френкеля, за допомогою тест-набору “Lachema”, виробництва Чехії) як маркерних ферментів цитолізу, що супроводжують запальні процеси і характеризують стан мембрани гепатоцитів [4]. У всіх дослідних тварин визначали показники жовчовиді-

лення, холато- та жовчоутворення: швидкість секреції жовчі (ШСЖ), вміст жовчних кислот (ЖК) та холестерину в жовчі як показників синтетичної функції органу [2, 4]. Також визначали літогенні властивості жовчі шляхом розрахунку холато-холестеринового коефіцієнта (ХХК) [2]. Усі показники жовчі розраховували на кожну тварину по загальній кількості жовчі, яка виділилася протягом експерименту. На тлі патології спостерігали також розвиток запального процесу в печінці, який супроводжується інфільтрацією органу, і як наслідок збільшенням масового коефіцієнта печінки (МКП) [2]. Усі дослідження виконані на основі стандартних операційних процедур.

### Результати та їх обговорення

Динаміка біохімічних показників, які відбивають функціональний стан печінки під час розвитку гострого гепатиту, викликаного тетрахлорметаном та на тлі введення досліджуваних зразків, наведена в табл. 1 та 2.

Таблиця 2

**Вплив капсул “Гепафісан” на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту, викликаного одноразовим уведенням тетрахлорметану (2-а серія досліду)**

Показники	n	Умови досліду			
		інтактний контроль	позитивний контроль (патологія)	патологія + гепабене в дозі 88 мг/кг	патологія + гепафісан у дозі 54 мг/кг
Виживання, %	8	100	88	100	88
МКП	7-8	3,76±0,23	4,89±0,31*	4,43±0,26	4,61±0,47
Сироватка крові					
АлАТ, ммоль/л	4-6	0,93±0,15	1,83±0,03*	1,88±0,11*	1,64±0,26*
АсАТ, ммоль/л	4-6	1,04±0,06	1,40±0,02*	1,52±0,04*	1,38±0,08*
Жовч					
ШСЖ, мг/хв/100	5	2,38±0,86	0,56±0,23	2,16±0,93**	2,27±0,06**
Жовчні кислоти, мг%	5	595,08±11,40	544,46±24,82	515,28±71,76	476,06±21,47*
Холестерин, мг%	5	10,16±1,84	61,65±10,85*	10,16±1,62**	13,65±4,86**
ХХК	5	66,2±10,7	9,7±1,3*	51,8±5,2**	49,1±11,1**
165,2±55,5*/**/**					

Примітки:

- 1) \* — відхилення показника достовірне відносно показника групи інтактного контролю,  $p<0,05$ ;
- 2) \*\* — відхилення показника достовірне відносно показника групи контрольної патології,  $p<0,05$ ;
- 3) \*\*\* — відхилення показника достовірне відносно показника референтного препарату “Гепабене”,  $p<0,05$ ;
- 4) n — кількість тварин у групі.

Гостре отруєння тетрахлорметаном викликало у тварин групи ПК в обох серіях досліду значні зміни біохімічних показників, характерні для даної патології [2, 4]. В 1-й серії досліду на тлі 75% та в 2-ї серії 88% виживання тварин пряма мембранотоксична дія вказаного ксенобіотика проявилась розвитком цитолізу гепатоцитів, про що свідчить достовірне відносно групи ІК підвищення рівня ферментів АлАТ та АсАТ у сироватці крові в 2 та 1,3 рази відповідно (табл. 1 та 2).

Ураження печінки тетрахлорметаном супроводжувалось достовірним відносно ІК підвищением МКП у групі ПК у обох серіях досліду, що є результатом зростаючого з розвитком патології набряку печінкової тканини і вказує на порушення гемодинаміки. Підтвердженням руйнівних процесів у печінці тварин групи ПК було порушення жовчовиділення, що виявилося достовірним відносно ІК гальмуванням ШСЖ в 1-й серії досліду (табл. 1) та у виразній тенденції в другій серії (табл. 2).

Наслідком розвитку деструктивних змін у гепатоцитах під

дією вільнорадикальних метаболітів тетрахлорметану стала компенсаторна активація синтезу холестерину, про що свідчить достовірне відносно ІК підвищення вмісту холестерину в жовчі, який бере участь у багатьох синтетичних процесах, у тому числі: у синтезі ліпопротеїнів клітинних мембрани та ЖК. Підвищення вмісту холестерину в групах ПК відбилося на достовірному зменшенні ХХК в обох серіях досліду, що свідчить про підвищення літогенних властивостей жовчі (табл. 1, 2).

Уведення досліджуваного засобу в усіх виучуваних дозах та референтного препарату не вплинуло на показники АлАТ, АсАТ та МКП. Це можна пояснити гострим перебіgom патологічного процесу, викликаного введенням дуже гепатотоксичної речовини — тетрахлорметану, та неспроможністю досліджуваного засобу та референтного препарату як препаратів на основі рослинної сировини в умовах короткого терміну монотерапії відновити до норми ушкоджені процеси в печінці за умов тяжкої патології.

При введенні тваринам на тлі патології капсул “Гепабене” в до-

зі 88 мг / кг спостерігали 75% та 100% виживання тварин у 1-й та 2-ї серіях досліду відповідно. Різниця у відсотках тварин, які вижили під час дослідження, підтверджує можливість розвитку патології різного ступеня тяжкості. На тлі введення капсул “Гепафісан” спостерігали дозозалежний ефект відносно показника виживання тварин: у групі тварин, яким уводили досліджуваний засіб у дозі 27 мг / кг, вижило 75% тварин, у дозах 54 та 81 мг / кг — 88%, як і під впливом референтного препарату, та в дозі 108 мг / кг — 100% (табл. 1 та 2). Зростання відсотка виживання тварин на тлі введення досліджуваного засобу свідчить про прямопропорційне зростання гепатопротекторної активності, яка виявилася найбільш виразною в дозі 108 мг / кг.

Позитивний вплив капсул “Гепафісан” та “Гепабене” відбився на показниках, які визначали в жовчі. Уведення тваринам референтного препарата сприяло відновленню функціонального стану органу, а саме жовчовиділення, на що вказує достовірне відносно ПК підвищення ШСЖ. Достовір-

не зниження відносно ПК вмісту холестерину в жовчі сприяло відновленню значення ХХК до рівня ІК (табл. 1, 2), що свідчить про нормалізацію синтетичних процесів у печінці та зниження літогенних властивостей жовчі на тлі введення капсул "Гепабене". Одночасне покращення вищезазначених показників під впливом референтного препарату підтверджує, що він є істинним холеретиком [6].

Позитивний вплив капсул "Гепафісан" на функціональний стан печінки відбився на нормалізації жовчовиділення найбільш ефективно в дозі 54 мг/кг, про що свідчить збільшення ШСЖ до рівня ІК, менш ефективно — в дозах 27 та 108 мг/кг (табл. 1, 2) —

ШСЖ в дозі 27 мг/кг збільшується достовірно відносно ПК, однак залишається достовірно нижчим, ніж під впливом референтного препарату, а в дозі 108 мг/кг підвищується майже в 2 рази відносно ПК, але не відновлюється до рівня ІК. Також на тлі введення капсул "Гепафісан" у дозах 54, 81 та 108 мг/кг відбувається відновлення холестериногенезу, про що свідчить зниження рівня холестерину відносно ПК (табл. 1, 2). Однак, на тлі введення дослідженого засобу в дозі 108 мг/кг рівень холестерину знижується достовірно також відносно ІК та референтного препарату (табл. 2), що може свідчити про участь дослідженого компоненту жовчі у відновленні порушеної структу-

ри мембрани гепатоцитів. Значення ХХК достовірно підвищувалося відносно ПК під впливом дослідженого засобу найбільш ефективно в дозах 54, 81 та 108 мг/кг, що свідчить про зниження літогенних властивостей жовчі (табл. 1, 2).

Аналіз результатів 2-х серій експериментів дозволив детально оцінити інтенсивність патологічного процесу в печінці і лікувальний ефект капсул "Гепафісан". На тлі гострого гепатиту, викликаного введенням тетрахлорметану, більш виразна гепатозахисна активність дослідженого засобу встановлена в дозах 54 та 108 мг/кг. Таким чином, зазначені дози були відібрані як найбільш перспективні для подальших досліджень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Голубчиков М.В. //Сучасна гастроентерол. і гепатол. — 2000. — №2. — С.53-55.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В.Степанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Дроговоз С.М., Бородіна Т.В., Деримедвідь Л.В. //Ліки. — 1998. — №5. — С. 32-35.
4. Комаров Ф.И., Коровкін Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. — Эліста: АПП "Джангар", 1998. — 250 с.
5. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернополь: Збруч, 1995. — 272 с.
6. Харченко Н.В. //Вісник фармакол. та фармації. — 2001. — №3-4. — С.18-25.
7. Chekman I.S. //Lik Sprava. — 2001. — Jan.-Febr. (1). — P. 15-19.
8. Jakhontova O.I., Dudanova O.P. //Vrach. Delo. — 1990. — May (5). — P. 18-20.
9. Ratkin A.V., Saratikov A.S., Chuchalin V.S. et al. //Эксперим. и клин. фармакол. — 2005. — Т. 68, №2. — Р. 47-50.
10. Sherlock S., Dooley J. //Tent. Edition. — 1997. — Р. 385-400.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 21.02.2011 р.