ЦИРКАДІАННІ ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИЛІМАРИНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ

Іванцик Л.Б., Калько К.О., Дроговоз С.М., Міщенко О.Я.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Статистичні дані свідчать про стрімке зростання захворюваності гепатобіліарної системи [5]. Разом з тим, на сьогодні вже добре відомо, що в основі патогенезу патологій печінки різного ґенезу лежить оксидативний стрес. Основним провокуючим фактором розвитку оксидативного стресу є порушення балансу між антиоксидантною та прооксидантною системами. Вищевказане обумовлює раціональність застосування препаратів для лікування печінки провідним фармакологічним ефектом яких є антиоксидантний. До препаратів антиоксидантної дії відноситься флавоноїдвмісний гепатопротектор на основі силімарину «Карсил» виробництва Софарма Болгарія. Завдяки наявності активних груп молекули флавоноїдів, які є «пасками» для вільних радикалів «Карсил» пригнічує процеси ПОЛ, нейтралізує вільні радикали в крові та тканинах, активує ендогенну антиоксидантну систему організму [2]. Одночасно враховуючи активний розвиток хронофізіології, хронобіології, хронопатології [4] дослідження хронофармакологічних властивостей силімарину на прикладі «Карсилу» дозволить вигідно доповнити знання щодо фармакологічної активності цього препарату. Саме тому, метою дослідження стало вивчення добових особливостей прояву силімарином гепатопротекторної активності.

Матеріали та методи. Дослідження циркадіанної залежності фармакологічних властивостей силімарину на прикладі «Карсилу» проводили за зміною вмісту ВГ, ТБК-АП, глікогену, сечовини, сечової кислоти, загального білірубіну та холестеролу і активності СОД, каталази, АлАТ, АсАТ на тлі гострого токсичного гепатиту в такі періоди доби: ранковий (09.00), денний (15.00), вечірній (21.00) та нічний (03.00). Активність трансміназ визначали за реакцією Райтмана-Френкеля; загального білка – за біуретовою реакцією, сечовини – за реакцією з діацетилмонооксимом, сечової кислоти та холестеролу – ферментативно за концентрацією утвореного хіноніміну; вміст загального білірубіну – з кофеїновим реактивом; ТБК-реактанти – за малоновим диальдегідом; для визначення ВГ використовували модифікацію методу G. L. Ellman; активність каталази визначали за перекисом водню; активність СОД визначали кінетично; вміст глікогену – антроновим методом. Модель контрольної патології відтворювали введенням парацетамолу в дозі 1000 мг/кг. «Карсил» застосовували внутрішньо-шлункового в дозі 100 мг/кг [3] в лікувально-профілактичному режимі. Забій тварин проводили через 24 години після введення парацетамолу [1].

Результати та їх обговорення. Моделювання гострого токсичного гепатиту в щурів протягом досліджуваних періодів доби призводило до порушення гомеостазу функціональної активності гепатоцитів. Найсуттєвіше ураження печінки під впливом парацетамолу спостерігалося за його введення ввечері та вранці про що свідчить дисбаланс системи АОЗ (зменшення вмісту

ВГ в 1,1-1,4 разу), активацією процесів цитолізу (зростання активності АлАТ та АсАТ в 3,0-3,4 разу; (p<0,05)) порушення з боку обмінних процесів (зниження вмісту глікогену (на 33-44 %) p<0,05, і вмісту сечової кислоти на70 %, p<0,05) та синдромом холестазу (зростання концентрації загального білірубіну на 24-45 %, p<0,05 та активності ЛФ в 1,3 разу) у цей період в порівнянні з тваринами інтактного контролю.

Застосування силімаринвмісного препарату «Карсил» на тлі моделювання гепатиту у ранковий (09.00) та вечірній (21.00) періоди сприяло тенденційному зростанню вмісту ВГ в гепатоцитах (в 1,2 разу) за відсутності змін активності ферментативної складової АОЗ: активності СОД та каталази. При введенні «Карсилу» в умовах гепатиту модельованого ранком та ввечері спостерігалося зменшення активності маркерів цитолізу: АлАТ в 1,4 разу (ранок) (p<0,05) та в 1,5 рази (вечір) (p<0,05) і АсАТ в 1,4 рази (p<0,05) та 1,2 разу (p<0,05), відповідно. Нормалізація неферментативної ланки захисту клітин (вмісту ВГ) під дією «Карсилу» та прояв мембраностабілізаційних властивостей препаратом (зниження активності маркерів цитолізу) у ранковий та вечірній періоди відобразилося збереженням функціональної активності гепатоцитів, на що вказує тенденція до зростання вмісту глікогену – в 1,2 разу в обох циркадіанних періодах та зменшення концентрації сечової кислоти в 1,3 разу – ранок та в 1,2 разу – вечір. Ранком під впливом «Карсилу», також спостерігалася тенденція до зменшення вмісту загального білірубіну та холестеролу.

Таким чином встановлено, що акрофаза гепатопротекторної активності рослинного силімаринвмісного препарату «Карсил» спостерігалася за умов його застосування на тлі гепатиту, модельованого у ранковий (09.00) та вечірній (21.00) періоди, про що свідчить пригнічення цитодеструктивних процесів та позитивний вплив на енергетичні і обмінні процеси під дією препарату саме у ці періоди доби. Результати проведених досліджень підтверджують актуальність та доцільність подальших експериментальних та клінічних досліджень силімарину на прикладі «Карсилу» з метою розширення знань з хронофармакологічних та хронокінетичних властивостей цього препарату, що в майбутньому дозволить оптимізувати фармакотерапію захворювань гепатобіліарної системи.

Список літератури

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. Рек. / Стефанов О. В. ін.; за ред. Чл-кор. АМН України О. В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001. 528 с.

2. Калько К.О. Хронофармакологічне дослідження активності гепатопротекторних засобів: дис. ... канд. фармац. Наук: 14.03.05 / НФаУ. Х., 2017. 195 с.

3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов и др. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

4. Хронофармакология для врача, провизора, студента: учебник-справочник / С. М. Дроговоз и др.; под ред. Проф. С. М. Дроговоз. Х.: «Титул», 2016. 376 с.

5. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world / M. Sayiner et al. Clin Liver Dis. 2016. Vol. 20, № 2. P. 205−214.