

# ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСІВ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ІЗ НАВКОЛОПЛІДНИКА ГРЕЧКИ ПОСІВНОЇ ПРИ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

С.В.Місюрьова, І.О.Журавель, В.М.Ковальов

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: токсичний гепатит; флавоноїди; гепатопротектори

*Підкреслений підвищений інтерес дослідників до лікарських засобів рослинного походження, зокрема з використанням сільськогосподарських культур, що являють собою достатню сировинну базу. Метою нашого дослідження було вивчення антицитолітичної та антиоксидантної активності і гострої токсичності 4 поліфенольних комплексів з навколоплідника гречки посівної на моделі токсичного ураження печінки. Проведені дослідження показали, що комплекси біологічно активних речовин з навколоплідника гречки посівної являють собою практично нетоксичні речовини, які виявляють антицитолітичну та антиоксидантну активність на моделі гострого тетрахлорметанового ураження печінки. Поліфенольні комплекси F<sub>2</sub> (сухий водний залишок, отриманий після екстракції сумішшю етилацетат-етанол у співвідношенні 8:2) і F<sub>6</sub> (сумарна фракція, отримана після обробки надосадової рідини хлороформом і випарена під вакуумом) є перспективними сполуками для створення на їх основі лікарських препаратів гепатопротекторної дії.*

В останні роки спостерігається підвищений інтерес дослідників до лікарських засобів рослинного походження. Причиною настільки різкого підвищення інтересу є те, що природні біологічно активні речовини мають низьку токсичність, здатні впливати на фізіологічні процеси, що перебігають в організмі людини і, отже, підвищувати природний захист організму [1, 7, 8, 13, 15]. Крім того, процес одержання лікарських засобів рослинного походження в більшості випадків вигідніший за хімічний синтез.

Аналіз літературних даних за останнє десятиліття показує, що серед об'єктів, які становлять інтерес як джерело одержання гепатопротекторних засобів, можна виділити групу сільськогосподарських і харчових рослин, у тому числі і відходів їхньої переробки. Найбільший інтерес викликають сільськогосподарські культури, що є достатньою сировинною базою. У цьому ас-

пекті нашу увагу привернула гречка посівна або їстівна — *Fagopyrum sagittatum* Gilib або *Fagopyrum esculentum* Moench, сімейство Polygonaceae, основними біологічно активними речовинами якої є флавоноїди [2, 5, 12, 14, 16].

Хімічне вивчення навколоплідника гречки посівної, який є відходом круп'яного виробництва, показало, що в його складі переважають флавоноїди: кемпферол, кверцетин, апігенін, формонетин та інші [4]. Крім того, в навколопліднику містяться полісахариди, антраценпохідні, сапоніни, оксикоричні кислоти, кумарини і 14 амінокислот [4], що дозволяє розглядати навколоплідник гречки посівної в якості дуже перспективного гепатопротектора.

З огляду на хімічний склад навколоплідника і біологічні властивості флавоноїдів, які входять до його складу, було цікаво вивчити фармакологічну активність сумарних препаратів з навколо-

плідника гречки посівної. Такі комплекси були отримані на кафедрі фармакогнозії НФАУ доцентом І.О.Журавель під керівництвом професора В.М.Ковальова.

Метою нашого дослідження було вивчення антицитолітичної та антиоксидантної активності і гострої токсичності 4 поліфенольних комплексів з навколоплідника гречки на моделі токсичного ураження печінки.

## Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були обрані наступні комплекси біологічно активних речовин з навколоплідника гречки:

1. етилацетатна суха витяжка із сумарної фракції (під шифром F<sub>1</sub>);
2. сухий водний залишок, отриманий після екстракції сумішшю етилацетат-етанол у співвідношенні 8:2 (під шифром F<sub>2</sub>);
3. сухий осад спирту — водної витяжки (під шифром F<sub>4</sub>);
4. сумарна фракція, отримана після обробки надосадової рідини хлороформом і випарювання під вакуумом (під шифром F<sub>6</sub>).

Таблиця

**Антицитолітична, антиоксидантна активність та гостра токсичність природних поліфенольних комплексів при токсичному ураженні печінки тетрахлорметаном (n=6)**

Шифр сполуки	Вживання, %	АлАТ, ммоль/(год. · л)	Антицитолітична активність, %	МДА, мкмоль/г тканини	Антиоксидантна активність, %	DL <sub>50</sub> , мг/кг
Інтактні тварини	100	3,07±0,10	-	92,3±2,7	-	-
Патологія (CCl <sub>4</sub> )	50	4,40±0,05	-	163,7±3,9	-	-
F <sub>1</sub>	67	3,85±0,03*	41,2	154,2±3,7	13,3	5220 (4320+6130)
F <sub>2</sub>	83	3,69±0,02**	53,0	122,8±5,6**	57,3	5420 (4400+6450)
F <sub>4</sub>	67	3,71±0,07**	51,7	162,1±8,2	2,3	5860 (4840+6880)
F <sub>6</sub>	83	3,79±0,05*	45,7	116,4±3,6**	66,3	6560 (5940+7170)
Силібор	83	3,95±0,05*	34,1	148,3±5,3*	21,5	6380 (5540+7210)
Вітамін Е	83	4,10±0,06*	22,6	119,9±5,9*	61,4	8100 (7390+8800)

Примітки:

1) \* — достовірно по відношенню до патології (CCl<sub>4</sub>) при  $p \leq 0,05$ ;

2) \*\* — достовірно по відношенню до групи тварин, яких лікували силібором, при  $p \leq 0,05$ ;

3) n — кількість тварин у групі.

Вивчення фармакологічної активності досліджуваних сполук виконувалося відповідно до методичних рекомендацій Фармакологічного комітету України з експериментального вивчення жовчогінної, холелітіазної і гепатопротекторної активності нових лікарських засобів [3].

Вивчення антицитолітичної та антиоксидантної активності поліфенольних комплексів гречки посівної проводили на однократній моделі тетрахлорметанового ураження печінки на 48 білих нелінійних мишах масою 18-20 г.

Патологію викликали однократним внутрішньошлунковим введенням 50% масляного розчину CCl<sub>4</sub> з розрахунку 10 мл/кг маси тіла тварини [3].

Досліджувані сполуки вводили в дозі 25 мг/кг внутрішньошлунково за 1 годину до введення гепатотоксину. Вибір дози обумовлений тим, що в даній дозі препарат порівняння "Силібор" виявляє 30% ефективності (за зниженням активності АлАТ).

Препарати порівняння "Силібор" у дозі 25 мг/кг (DE<sub>30</sub> за гепатопротекторною активністю) і вітамін Е в дозі 50 мг/кг (DE<sub>50</sub> за антиоксидантним ефектом) вводили в тому ж тимчасовому режимі, що і досліджувані речовини.

Наступного дня тварин забивали і проводили забір крові та органів для біохімічних дослід-

жень [3]. Гепатопротекторну активність досліджуваних сполук оцінювали за зниженням аланін-амінотрансферази (АлАТ) у сироватці крові [17], активність процесів перекисного окислення ліпідів — за змістом малонового діальдегіду (МДА) у гомогенаті печінки [11].

Для всіх комплексних препаратів вивчали гостру токсичність при внутрішньошлунковому введенні за методом Т.В.Пастушенко і співавторів [9] та розраховували значення DL<sub>50</sub> з довірчими інтервалами. Для цього було використано 96 білих мишей масою 20-22 г. Оцінку токсичності проводили за класифікацією Nodde H.C., Sterner L.H., представлену в роботі К.К.Сидорова [10].

Результати досліджень оброблені статистично. Достовірними вважали результати при  $p < 0,05$  [6].

### Результати та їх обговорення

Результати експерименту свідчать, що введення гепатотоксину CCl<sub>4</sub> тваринам приводить до підвищення активності АлАТ у сироватці крові в 1,4 рази, а також до різкого посилення (майже в 2 рази) процесів ПОЛ у печінці, оціненому за рівнем МДА.

У таблиці представлені дані з вивчення впливу комплексів БАР з навколоплідника гречки посівної на вміст АлАТ у сироватці

крові і на активність ПОЛ у гомогенаті печінки.

Отримані результати свідчать, що комплекс F<sub>1</sub> (етилацетатна суха витяжка із сумарної фракції) виявляє антицитолітичну активність на рівні препарату порівняння "Силібору", але за антиоксидантною активністю ця сполука значно поступається вітаміну Е.

Сумарний препарат F<sub>4</sub> (сухий осад спирто-водної витяжки) проявляє антицитолітичну активність, знижуючи активність АлАТ у сироватці крові на 51,7%. Однак даний комплекс не здатен інгібувати процеси ПОЛ у гомогенаті печінки.

Інтерес у вивченій групі викликали 2 природних поліфенольних комплекси — комплекс F<sub>2</sub> (сухий водний залишок, отриманий після екстракції сумішшю етилацетат-етанол у співвідношенні 8:2) і комплекс F<sub>6</sub> (сумарна фракція, отримана після обробки надосадової рідини хлороформом і випарювання під вакуумом).

Екстракт з навколоплідника гречки посівної F<sub>2</sub> має значну антицитолітичну активність, у 1,6 рази перевищуючи аналогічну активність препарату порівняння "Силібору". Антиоксидантна активність даного комплексу хоча і виявилася трохи нижчою за активність вітаміну Е, але все-таки була досить високою (57,3%) і

перевищувала аналогічну активність силібору в 2,7 рази.

Результати дослідження природного поліфенольного комплексу F6 показали, що його гепатозахисна активність незначно перевищує активність еталонного препарату "Силібор". Однак цей комплекс виявляє виражену антиоксидантну активність (вміст МДА в гомогенаті печінки зменшується на 66,3%, перевищуючи аналогічну активність препарату порівняння вітаміну Е).

Дослідження гострої токсичності показало, що усі вивчені поліфенольні комплекси відносяться до класу практично нетоксичних речовин за класифікацією Hodge H.C., Sterner L.H. [13], тому що значення їх DL<sub>50</sub> лежить у межах 5220-6560 мг/кг.

Таким чином, проведені дослідження показали, що комплекси біологічно активних речовин з навколоплідника гречки посівної під шифрами F2 (сухий водний залишок, отриманий після екстракції сумішшю етилацетат-етанол у співвідношенні 8:2) і F6 (сумарна фракція, отримана після обробки надосадової рідини хлороформом і випарена під вакуумом) є практично нетоксичними сполуками, які володіють гепатопротекторною активністю.

Отримані результати свідчать про перспективність подальшого вивчення гречки посівної і продуктів її переробки з метою комплексного використання сировини для створення лікарських засобів на основі природних сполук рослинного походження.

## ВИСНОВКИ

1. Результати досліджень показали, що комплекси біологічно активних речовин з навколоплідника гречки посівної являють собою практично нетоксичні речовини, які відрізняються антицихотолітичною та антиоксидантною активністю на моделі гострого тетраклорметанового ураження печінки.

2. Поліфенольні комплекси F2 (сухий водний залишок, отриманий після екстракції сумішшю етилацетат-етанол у співвідношенні 8:2) і F6 (сумарна фракція, отримана після обробки надосадової рідини хлороформом і випарена під вакуумом) є перспективними сполуками для створення на їх основі лікарських препаратів гепатопротекторної дії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Баробой В.А. *Растительные фенолы и здоровье человека*. — М.: Наука, 1984. — С. 160.
2. Гринкевич И.И., Сафронович Л.Н. *Химический анализ лекарственных растений: Учебное пособие для фармацевтических вузов*. — М.: Высшая школа, 1993. — 176 с.
3. Дроговоз С.М., Сальникова С.И., Скакун Н.П., Слышков В.В. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств*. — К.: ФК МЗ України, 1994. — 46 с.
4. Журавель И.А. *Фенольные соединения околоплодника гречихи посевной и синтез их аналогов: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук*. — Х., 1991. — 23 с.
5. Кисилев В.Е., Коваленко В.Е., Минаева В.Г. *Гречиха как источник флавоноидов*. — М.: Наука, 1995. — 96 с.
6. Лакин Г.Ф. *Биометрия*. — М.: Высшая школа, 1990. — 352 с.
7. Максютин Н.П., Комиссаренко Н.Ф., Прокопенко А.П. *Растительные лекарственные средства*. — К.: Здоров'я, 1995. — 279 с.
8. Муравьева Д.А. *Фармакогнозия: Учебник*. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1991. — С. 399-401, 458-468.
9. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А., Пилипенко Ю.А. // *Гигиена и санитария*. — 1985. — №6. — С. 46-48.
10. Сидоров К.К. // *Токсикология новых промышленных химических веществ*. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-51.
11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. *Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Современ. методы биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича*. — М.: Медицина, 1977. — С. 44-46.
12. Bassler R. // *Pharmazie*. — 1997. — №12/11. — P. 758-772.
13. Campes R., Yarrido A., Guerra R., Valenzuela A. // *Planta Med.* — 2000. — Vol. 55, №5. — P. 417-419.
14. Davila J.C., Lenherr A., Acosta D. // *Toxicology*. — 1993. — Vol. 57, №3. — P. 267-286.
15. Deak L., Muzes L., Lang J. et al. // *Orv. Hetil.* — 1998. — Vol. 131, №21. — P. 1291-1292, 1295-1296.
16. Miaddleton E. // *Trends Pharmacol. Scin.* — 1994. — Vol. 5, №8. — P. 335-338.
17. Reitman S., Frankel S. // *Am. J. Clin. Pathology*. — 1957. — Vol. 28, №1. — P. 56-59.