

ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО В УМОВАХ ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ

О.В.Файзуллін, Л.М.Вороніна, А.Л.Загайко, Ю.Б.Лар'яновська

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: гепатопротекторна дія; гострий тетрахлорметановий гепатит; екстракт з листя Винограду культурного

На моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту проведено вивчення гепатозахисної активності екстракту з листя Винограду культурного у порівнянні з гепатопротектором — силібором. Встановлено, що в умовах модельної патології досліджувана субстанція чинить виразний лікувальний ефект. Досліджуваний екстракт виявляє здатність до гальмування процесів вільнорадикального окиснення, нормалізації функції антиоксидантної системи та зменшення цитолітичного синдрому, що проявляється у зменшенні вмісту ТБК-реактивних речовин, нормалізації рівня відновленого глутатіону та активності каталази у тканині печінки, у зменшенні активності АлАТ у сироватці крові. Гепатозахисні властивості екстракту з листя Винограду культурного підтверджені даними гістоморфологічного аналізу, що свідчать про здатність досліджуваної субстанції обмежувати у печінці некротичні та дистрофічні процеси, які розвиваються під дією тетрахлорметану.

Ураження печінки є широко розповсюдженою причиною захворюваності та смертності населення. Лише на вірусний гепатит С у теперішній час страждає не менше 1% населення світу [11]. Серйозну проблему являють також ураження печінки токсичного генезу. Лікарські ураження печінки складають значну частину усіх побічних реакцій макроорганізму, пов'язаних із застосуванням лікарських препаратів [1, 9]. Таким чином, захворювання гепатобіліарної системи становлять важливу проблему, яка постає перед сучасною медициною. Незважаючи на те, що наукові розробки в області створення нових гепатозахисних засобів проводяться постійно, коло цих засобів і досі залишається відносно обмеженим. Таким чином, пошук ефективних гепатопротекторів залишається вельми перспективним напрямком. Варто відзначити, що поліфенольні субстанції природного походження викликають найбільший інтерес науков-

ців та медиків як потенційні джерела для створення гепатозахисних засобів. Це обумовлено здатністю поліфенольних сполук впливати на головні ланки патогенезу захворювань гепатобіліарної системи [8, 10].

Отже, метою даного дослідження стало вивчення гепатопротекторної активності густого екстракту з листя Винограду культурного. Досліджуваний екстракт був отриманий на кафедрі хімії природних сполук НФаУ під керівництвом проф. Кисліченко В.С.

Матеріали та методи

Досліди були проведені на 24 білих нелінійних щурах-самцях масою 220-260 г, яким одноразово внутрішньошлунково вводили 50% олійний розчин тетрахлорметану в дозі 10 мл/кг. Тваринам дослідної групи на тлі отруєння тетрахлорметаном за годину до введення отрути та через дві години після цього внутрішньошлунково вводили досліджувану субстанцію в дозі 100 мг/кг. Як референс-

препарат використовували класичний гепатопротектор силібор у дозі 25 мг/кг. Наступної доби тварин виводили з експерименту шляхом декапітації, після чого збирали кров, печінку відділяли та зважували для розрахунку масового коефіцієнта органу (МКП) і проводили визначення функціонально-біохімічних показників сироватки крові та печінки.

Оцінку інтенсивності перекисних деструктивних перетворень у організмі тварин визначали за вмістом у гомогенаті ТБК-реактивних речовин (АОС) оцінювали за вмістом низькомолекулярного антиоксиданту глутатіону, який визначали за методикою з використанням реактиву Елмана [7], та активністю ферментативного компонента АОС — каталази [3]. У сироватці крові визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (γ -ГТП) [2]. Для визначення інтенсивності катаболізму білків у печінці визначали вміст сечовини [6] у сироватці крові.

Для формування більш повного уявлення про характер впливу

Таблиця

Вплив екстракту з листа Винограду культурного на перебіг гострого токсичного гепатиту, спричиненого введенням тетрахлорметану у порівнянні з силібором ($M \pm m$, $n=24$)

Показник	Група			
	інтактний контроль	контрольна патологія	екстракт з листа винограду, 100 мг/кг	силібор, 25мг/кг
МКП, %	3,73±0,15	5,18±0,27*	3,91±0,19**	3,93±0,35**
ТБК-реактанти, мкмоль/г	34,87±2,12	57,69±2,62*	46,28±1,55*/**	48,72±1,87*/**
ВГ, ум. од.	38,72±1,28	30,63±1,67*	47,05±6,01**	40,21±0,94**
Каталаза, мккат/л	2,47±0,39	3,77±0,33*	1,87±0,28**	2,16±0,23**
АлАТ, ммоль/г·л	0,34±0,21	1,10±0,11*	0,77±0,08*/**	0,91±0,08*
ЛФ, мккат/л	3,44±0,21	6,45±0,55*	6,48±0,42*	6,69±0,71*
γ-ГТП, мккат/л	2,28±0,23	7,61±0,55*	6,44±0,43*/**	8,11±0,25*
Сечовина, ммоль/л	6,60±0,49	16,05±1,23*	10,75±0,87*/**/***	14,48±0,95*

Примітка:

- 1) * — розбіжність достовірна по відношенню до інтакту ($p \leq 0,05$);
- 2) ** — розбіжність достовірна по відношенню до контрольної патології ($p \leq 0,05$);
- 3) *** — розбіжність достовірна по відношенню до референс-препарату ($p \leq 0,05$);
- 4) $n=6$ — кількість тварин у кожній групі.

досліджуваної субстанції на стан печінки в умовах тетрахлорметанового ураження проводили гістоморфологічний аналіз за допомогою методів світлової мікроскопії [4].

Статистичну обробку експериментальних даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Розвиток гострого токсичного гепатиту характеризувався посиленням перекисних катаболічних перетворень, про що свідчило зростання вмісту у тканині печінки ТБК-активних продуктів (на 65,4%), достовірне зменшення (на 21%)

вмісту відновленого глутатіону, ймовірно, внаслідок його окиснення та зростання активності каталази на 52,6% (табл.). Інтенсифікація процесів перекисного ушкодження мембран гепатоцитів призводила до розвитку виразного цитолітичного синдрому, який біохімічно виражався більш ніж трикратним зростанням активності АлАТ у сироватці крові. Гіперферментемія ЛФ та γ-ГТП, що спостерігалася, ймовірно, обумовлена розвитком холестатичного та цитолітичного синдромів; активність цих ферментів у сироватці крові зростала у 1,88 та 3,34 рази відповідно. Збільшення у 2,4 рази вмісту сечовини у сироватці крові є свідченням поси-

лення катаболізму білків. Розвиток гострого тетрахлорметанового гепатиту супроводжувався також грубими порушеннями гістоструктури печінки. У перипортальних та центролобулярних зонах печінкових часточок спостерігалися різні за розмірами ділянки некрозу з наявністю ядерно-цитоплазматичного детриту, виявлений великокрапельний стеатоз, який переходив у жирову дегенерацію клітин (рис. 2). Деструктивні ділянки паренхіми були помірно інфільтровані полінуклеарними лейкоцитами.

Введення дослідним тваринам на тлі гострого токсичного гепатиту екстракту з листа Винограду культурного в дозі 100 мг/кг супроводжувалося помітним зменшенням патологічних проявів, що позначилося на нормалізації МКП, зниженні вмісту ТБК-реактивних на 19,78% порівняно з контрольною патологією, нормалізації рівня ВГ та активності каталази. Зазначені зміни свідчать про врегулювання дисбалансу процесів ПОЛ та АОС і подібні до тих, які спостерігалися при введенні силібору. Введення екстракту з листа Винограду культурного супроводжувалося також достовірним, на відміну від ефекту силібору, зменшенням активності АлАТ на

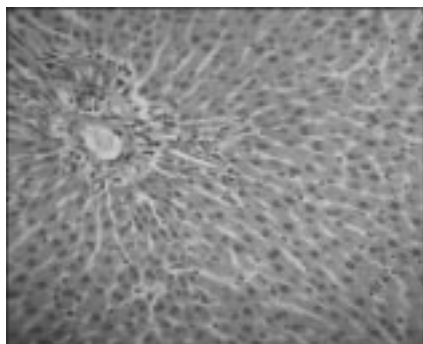


Рис. 1. Печінка інтактного щура. Перипортальна зона часточки. Гематоксилін та еозин. $\times 250$



Рис. 2. Печінка щура після введення тетрахлорметану. Гематоксилін та еозин. $\times 250$

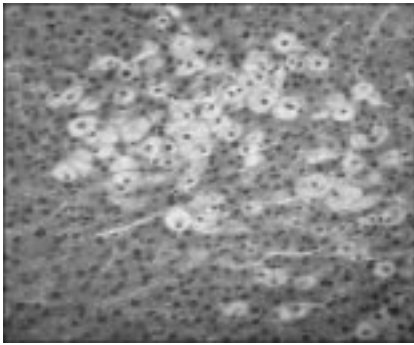


Рис. 3. Печінка щура, якому на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту вводили екстракт з листя Винограду культурного в дозі 100 мг/кг. Гематоксилін та еозин. x 250

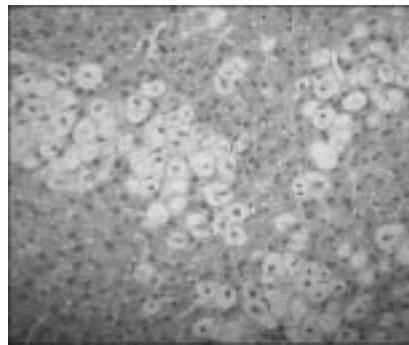


Рис. 4. Печінка щура, якому на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту вводили силібор в дозі 25 мг/кг. Гематоксилін та еозин. x 250

30% порівняно зі значенням цього показника у нелікованих тварин. При застосуванні силібору та екстракту з листя винограду не спостерігалось достовірного зменшення активності ЛФ та γ -ГТП відносно контрольної патології, проте активність γ -ГТП у тварин, яким вводили екстракт з листя Винограду культурного, була достовірно нижчою за значення цього показника у тварин, лікованих силібором. Крім того, екстракт з листя Винограду культурного чинив достовірний як у порівнянні з контрольною патологією, так і з тваринами, що отримували силібор, знижуючий вплив на вміст сечовини у сироватці крові.

Аналіз даних гістоморфологічного дослідження показав, що лікувально-профілактичне введення екстракту з листя Винограду

культурного поліпшувало стан печінкової паренхіми тварин. В першу чергу, це стосувалося деструктивних проявів, збереження гістоархітекτονіки. На відміну від тварин з групи контрольної патології практично у всіх тварин даної групи некроз охоплював лише окремі групи гепатоцитів. Значні ділянки паренхіми зберігали характерний малюнок. В меншому ступені екстракт з листя Винограду культурного впливав на виразність жирової дистрофії. В той же час характерні зони її локалізації були зменшені порівняно з контрольною патологією або жирова дистрофія мала дифузний характер. Самі клітини, хоча й були дещо набухлими, але мали чіткі межі, були достатньо ізоморфними, а вакуолі у більшості були дрібними та середніми за розмі-

рами і не порушували цілісності клітин (рис. 3).

Введення силібору також мало позитивний вплив на морфологічні показники стану печінки щурів. У більшості тварин були помітно зменшені зони деструкції перипортально та централобулярно, збільшені ділянки часточок, що зберегли оригінальну гістоархітектоніку, багато гепатоцитів були морфологічно повноцінними. Однак жирова дистрофія була ще достатньо виразною. Спостерігались мікрокісти (рис. 4).

Таким чином, отримані дані вказують на ефективність застосування екстракту з листя Винограду культурного при токсичних ураженнях печінки.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження свідчать, що екстракт з листя Винограду культурного при гострому тетрахлорметановому гепатиті чинить виразну гепатозахисну дію, яка виявляється в пригніченні процесів ПОЛ, нормалізації функції антиоксидантної системи, зменшенні явищ цитолізу.

2. Дані гістоморфологічного аналізу свідчать, що в умовах тетрахлорметанового ураження печінки екстракт з листя Винограду культурного виявляє антинекротичний та антидистрофічний ефекти.

3. За виразністю гепатопротекторної дії досліджувана субстанція не поступається препарату порівняння силібору.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буевров А.О. //РМЖ. — 2001. — Т. 9, №13-14. — С. 30.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностики: В 2-х т. — Мн: Беларусь, 2000. — Т. 1. — 495 с.
3. Корольок М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. //Лабораторное дело. — 1988. — №1. — С. 16-19.
4. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. — М.: Медицина, Ленингр. отд., 1969. — 424 с.
5. Стальная И.Д., Гавришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / В кн.: "Современные методы в биохимии" / Под ред. В.Н.Ореховича. М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
6. Строев Е.А., Макарова В.Г. Практикум по биологической химии. — М.: Высш. шк., 1986. — С. 208-211.
7. Bentler E.D., Duron Q., Kelly B.M. //J. Lab. Clin. Med. — 1963. — Vol. 61, №5. — P. 882.

8. Middieton Elliot. //Int. J. Pharmacognosy. — 1996. — Vol. 34, №5. — P. 344-348.
9. Nyompa A.M., Shencer S. Drug and the liver. Gastroenterology and Hepatology. The Comprehensive Visual Reference. — Philadelphia: Current Medicine, 1996. — P. 6.11-6.12.
10. Pryor W.A. Natural Antioxidants in Human Health and Disease / B.Frei, Ed. — Academic press: London, 1994. — P. 1-62.
11. Walsh K., Alexander G.J. //Postgrad Med. J. — 2001. — Vol. 77. — P. 498-505.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 706-30-63.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 28.03.2006 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Еглоніл”** (р-н д/і по 2 мл (100 мг) в амп.) виробництва “Sanofi Winthrop Industria”, Франція

Хворому Р. (20 років) з діагнозом нейроциркуляторна дистонія, астеноневротичний синдром був призначений еглоніл (внутрішньом'язово 100 мг один раз на добу). Через 2 доби після першого введення у нього розвинулась спастична кривошия, гіпертонус у кінцівках за гемітипом. Препарат був відмінений. Реакцію купірували за допомогою реосорбілакту, фізіологічного розчину. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків. Можливий попередній вплив опіатів через паління.

Інформація надійшла від регіонального відділення Київської області ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Кеналог”** (суспензія д/і 1 мл (40 мг) в амп.) виробництва “KRKA d.d., Novo mesto”, Словенія

Хворий У. (21 рік) з діагнозом бурсит правого колінного суглоба для зняття больового синдрому був призначений кеналог (внутрішньосуглобно 1 мл один раз на добу). Після першого введення препарату у неї з'явилися нудота, біль в епігастрії, діарея. Після відміни кеналогу прояви небажаної реакції зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від регіонального відділення Київської області ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Кордарон”** (р-н д/і по 3 мл (150 мг) в амп.) виробництва “KRKA”, Словенія

Хворому О. (33 роки) з діагнозом неревматичний міокардит з порушенням ритму за типом миготливої аритмії був призначений кордарон (внутрішньовенно крапельно по 450 мг 2 рази на добу). Через 2 хв після першого введення у хворого з'явилися явища анафілактоїдної реакції, розвився колапс. Також хворий приймав строфантин, мілдронат, панангін, фуросемід, глюкозу. Препарат був відмінений. Для корекції стану пацієнта призначено преднізолон, адреналін. Після вжитих заходів зазначені явища через 2 години зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Полтавського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.