

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 615.244:615.322

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ ДІЇ НОВОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ “ШКТ-2”

Л.В.Яковлева, О.В.Геруш, С.В.Спиридонов

Національний фармацевтичний університет

Наведені фармакологічні дослідження нового рослинного засобу “ШКТ-2”. Доведено, що його фармакологічна активність визначається складом, наявністю рослинного збору та висівок пшеничних в одній лікарській формі. Вплив гранул “ШКТ-2” на показники ПОЛ-АОС та обмін речовин відбувається за рахунок БАР рослинного збору, у той час як дія на жировий обмін, процеси жовчоутворення та жовчовиділення посилюється впливом висівок пшеничних, що й обумовлює переваги перед препаратом порівняння силібором.

Беручи до уваги багатовіковий досвід широкого застосування лікарських рослин при ураженнях шлунково-кишкового тракту (ШКТ), доцільною є розробка нових комплексних фітозасобів для лікування ШКТ. З метою оптимізації лікування захворювань ШКТ вченими НФаУ розроблено комплексний рослинний збір у вигляді гранул під умовною назвою “ШКТ-2”. Оригінальність підходу до його створення полягає у використанні нативного порошку лікарських рослин замість екстрактів. Окрім нативного порошку лікарських рослин, до складу препарату введені висівки пшеничні, які містять рослинні волокна, полісахариди, пектини, вітаміни групи В та мікроелементи [5]. Такий підхід обґрунтований важливим значенням, яке надається сьогодні рослинним волокнам у лікувально-профілактичній медицині. Ці речовини проявляють сорбційну дію, нормалізують обмін речовин, потенціюють активність лікарських рослин та підвищують неспецифічну резистентність організму [3, 9, 10].

Об'єктами дослідження послужили гранули “ШКТ-2”, рослинний збір (РЗ) та висівки пшеничні (ВП). Гранули “ШКТ-2” є комплексним препаратом, який вміщує нативний порошок компонентів РЗ та ВП. До складу РЗ входять квітки нагідок, корінь солодки голої, листя кропиви дводомної, кореневища з коренями валеріани лікарсь-

кої, плоди шипшини коричневої, квітки ромашки лікарської, порошок насіння каштану кінського.

Метою роботи було вивчення фармакологічної активності гранул “ШКТ-2” та окремо кожного з компонентів: РЗ та ВП на моделі гострого тетра-хлорметанового гепатиту.

Матеріали та методи

Дослідження виконано згідно з методичними рекомендаціями [2]. Препаратом порівняння служили таблетки “Силібор 35” (ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я”). Тварини були розподілені на 6 груп по 8 особин у кожній: 1 — негативний контроль; 2 — позитивний контроль (контрольна патологія — нелікований гепатит). Тварини 3, 4 та 5 груп на тлі введення гепатотоксину внутрішньошлунково отримували ВП, РЗ та гранули “ШКТ-2” в дозах 800, 130 та 900 мг/кг маси тіла щурів відповідно. Тварини шостої групи отримували препарат порівняння в дозі 35 мг/кг (доза, перерахована за допомогою коефіцієнту видової стійкості Ю.Р.Риболовлева [9]). Досліджені препарати вводили в профілактично-лікувальному режимі в/шлунково 1 раз на добу протягом 30 днів. Через 24 год після останнього введення досліджених препаратів тварин наркотизували 1% розчином барбіталу, оперували і збирали жовч. Декапітацією щурів виводили з експерименту, збирали кров, робили резекцію печінки для визначення масового коефіцієнту печінки (МКП) і приготування гомогенату. Вплив засобу для лікування ШКТ на функціональний стан печінки при гострому ураженні оцінювали за біохімічними показниками, які досліджували у тканині печінки, жовчі та сироватки крові.

Критерієм інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стану антиоксидантної системи (АОС) служив рівень показників гомогенату печінки. В сироватці крові визначали активність маркерного ферменту цитолізу аланін-амінотрансферази (АлАТ), активність лужної фосфатази (ЛФ), а також рівень холестерину, загаль-

Таблиця

Вплив гранул "ШКТ-2" на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту, викликаного введенням тетрахлорметану

Умови досліджу	Негативний контроль	Контрольна патологія	ВП	РЗ	ШКТ-2	Силібор
n	8	8	8	8	8	8
МКП, %	3,35 (2,90÷4,15)	4,47* (4÷5,12)	4,09*/****/*****/ ***** (3,48÷4,75)	3,22**/** (3,43÷3,00)	3,11**/** (4÷2,56)	3,30**/** (2,62÷3,9)
Сироватка крові						
АлАТ, ммоль/ч.л.	0,56±0,03	1,27±0,07*	1,06±0,04*/**	0,69±0,04*/**/**	0,60±0,03**/**	0,56±0,03**/**
ЛФ, мк/мольсек.л	1,05±0,07	2,90±0,32*	1,89±0,24*/**	1,35±0,14**/**	1,20±0,14**/**	1,99±0,13*/**/**/ *****/*****
Загальні ліпіди, г/л	2,30±0,16	4,67±0,56*	3,11±0,28**/*****	3,05±0,10**/*****	2,30±0,14**/**/ ****	2,73±0,20**
Холестерин, ммоль/л	2,08±0,08	3,94±0,22*	3,16±0,12**	2,33±0,10**	1,98±0,08**	2,34±0,08**
Гомогенат печінки						
ДК, мкмоль/г	5,48±0,45	16,05±0,491*	10,71±0,70*/**	5,74±0,27**/**	5,54±0,37**/**/ ****	5,60±0,34**/**
ТБК- активні речовини, ммоль/г	56,25±1,87	78,85±4,5*	58,49±2,59**	33,17±2,30*/**/ ***	29,98±1,45	37,66±2,70
ВГ, умов.од.	19,24±0,74	11,80±2,24*	15,33±0,84*/****/ *****/*****	31,39±2,02*/**/ ***/*****	38,93±2,24*/**/ *****/*****	29,62±1,12*/**/ ***/*****/*****
Жовч						
Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100	6,07±0,27	2,91±0,27*	4,18±0,19**/**/ *****/*****	4,75±0,19**/**/ *****/*****	6,44±0,31**/**/ *****/*****	4,65±0,24**/*****
Жовчні кислоти, мг%	846,02±25,32	459,42±26,50*	616,74±23,7*/**/ *****/*****	757,53±5,86**/**/ *****/*****	867,83±30,21**/ *****/*****	665,05±42,15**/ *****/*****
Холестерин жовчі, г%	31,40±1,03	19,88±1,03*	26,99±0,67*/**	24,33±1,521*/**/ ****	32,03±0,96**/**/ *****/*****	24,39±1,95*/**

Примітки: * — вірогідність до показників тварин групи негативного контролю; ** — вірогідність до показників тварин групи позитивного контролю; *** — вірогідність до показників групи тварин, що отримували ВП; **** — вірогідність до показників групи тварин, що отримували РЗ; ***** — вірогідність до показників групи тварин, що отримували гранули "ШКТ-2"; **** — вірогідність до показників групи тварин, які отримували силібор.

них ліпідів. Зовнішньовидільну функцію печінки оцінювали за зміною інтенсивності жовчовиділення. В усіх годинних порціях жовчі визначали вміст холестерину і жовчних кислот [2].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричного методу з використанням коефіцієнту Стюдента (t) та кореляційного аналізу з використанням коефіцієнту кореляції (r) [8].

Результати та їх обговорення

Гостре отруєння тетрахлорметаном викликало у тварин позитивного контролю (нелікований гепатит) у порівнянні з негативним контролем значні зміни досліджуваних показників (табл.), характерні для даної патології [2, 6]. Відмічалось вірогідне підвищення показника МКП, що вказує на розвиток набряку органу. Токсична дія тетрахлорметану проявилась активацією процесів ПОЛ, а саме вірогідним накопиченням ТБК-реактантів та ДК у тканині печінки і супроводжувалась гіперліпід- та холестеринемією. Одночасно у сироватці крові відмічали вірогідне підвищення маркера цитолізу гепатоцитів ферменту АлАТ. При кореляційному аналізі була виявлена однабоправленість процесів накопичення продуктів ПОЛ з по-

рушеннями обміну речовин та гіперферментемією. Динаміка рівня ТБК-реактантів виразно пов'язана (позитивний зв'язок) з рівнем загальних ліпідів ($r=0,7$, $p<0,05$) та показником активності АлАТ ($r=0,7$, $p<0,05$). Виразність патологічного процесу в печінці підтвердилась і включенням захисних механізмів АОС: вірогідно знижувався рівень ВГ в гомогенаті печінки тварин, причому виявлена кореляційна залежність між зниженням рівня ВГ та збільшенням рівня загальних ліпідів ($r=-0,8$, $p<0,05$).

Дослідження з оцінки жовчоутворюючої та жовчовидільної функцій печінки свідчили про статистично значиме зменшення швидкості утворення жовчі, вмісту жовчних кислот та холестерину, вірогідно високу активність ЛФ. Це вказує на розвиток запалення та холестазу [6]. Кореляційний аналіз виявив, що зменшення швидкості утворення жовчі пов'язане зі збільшенням рівня загальних ліпідів ($r=-0,7$, $p<0,05$).

Таким чином, одержані результати дають змогу зробити висновок, що ураження печінки тетрахлорметаном у щурів у даному дослідженні характеризується різким прискоренням вільнорадикаль-

ного окиснення ліпідів. Активація цього процесу впливає на функціональні групи ферментних систем, виказуючи вплив на біологічні мембрани, та порушує метаболізм у тканині печінки, що супроводжується цитолізом та розвитком холестаза.

Введення тваринам на тлі патології ВП, РЗ, “ШКТ-2” та силібору сприяло відновленню досліджених функціонально-біохімічних показників стану печінки при порівнянні з показниками позитивного контролю (нелікований гепатит). Досліджені зразки та препарат порівняння “Силібор” знижували активність АлАТ у сироватці крові та МКП, що свідчить про зниження цитолітичної та запальної реакції, а також про поліпшення загальноотрофічних процесів у печінці. Поліпшились показники АОС, зокрема підвищився рівень ВГ. Всі досліджувані препарати значно знижували рівень продуктів ПОЛ: ДК та ТБК-активних речовин. Зі стабілізацією мембран гепатоцитів покращився й обмін речовин: зменшувався рівень загальних ліпідів та холестерину в групах тварин, що отримували окремо ВП, РЗ та “Силібор”; у тварин, що отримували гранули “ШКТ-2”, ці показники відновлювались до рівня негативного контролю.

Про підвищення функціональної активності печінки при фармакотерапії препаратами свідчили також результати характеристики швидкості секреції жовчі, вмісту жовчних кислот та холестерину в жовчі, активності ЛФ. Вплив був одностороннім, але різним за виразністю. Введення тваринам гранул “ШКТ-2” приводило до нормалізації секреції жовчі та рівня її компонентів. Показники активності ЛФ, швидкості секреції жовчі, вмісту жовчних кислот та холестерину в жовчі під дією ВП, РЗ та “Силібору” збільшувались, але вірогідно відрізнялись від показників групи тварин, що отримували гранули “ШКТ-2”. Таким чином, гранули “ШКТ-2”, що вміщують одночасно в своєму складі РЗ та ВП, чинять більш виражений фармакотерапевтичний вплив на відновлення в печінці синтетичних процесів.

При кореляційному аналізі виявлених змін у функціональних показниках при введенні ВП встановлено виражений зворотний зв'язок рівня ВГ зі швидкістю секреції жовчі ($r=-0,7$; $p<0,05$). Наявність цієї залежності підкреслює направленість фармакотерапевтичної дії ВП в умовах дослідженої патології. При холестазі виявляються детергентні властивості жовчних кислот, що викликають порушення цілісності гепатоцитів [6, 19]. Пшеничні висівки, підсилюючи швидкість секреції жовчі та виділення з жовчю жовчних кислот, можливо, сприяють захисту мембран гепатоцитів від їх ушкоджуючої дії і попереджають виникнення вторинних некрозів гепатоцитів. Активація захисних реакцій у печінкових клітинах під впливом ВГ дозволяє зрозуміти посилення їх детоксикую-

чої дії. Зворотний кореляційний зв'язок між вмістом загальних ліпідів та жовчних кислот ($r=-0,9$; $p<0,05$) свідчить про позитивний вплив ВП на обмін речовин у системі кишково-печінкової циркуляції [3, 4, 5].

Кореляційний аналіз отриманих даних фармакотерапевтичної дії РЗ на тлі гострого гепатиту показав виражену пряму залежність між рівнем ТБК-реактивності та активністю АлАТ ($r=0,9$; $p<0,05$). Така залежність свідчить, що відновлення проницкості, функціональної та структурної цілісності мембран гепатоцитів та пов'язані з ними розлади координаційної діяльності ферментних систем на пряму залежать від гальмування процесів ліпопероксидації.

Кореляційний аналіз досліджених показників під впливом гранул “ШКТ-2” свідчить про залежності, які підкреслюють сумарну дію РЗ та ВП у складі препарату. Встановлена характерна для РЗ виражена пряма залежність між рівнем ТБК-реактивності та активністю АлАТ ($r=0,8$, $p<0,05$); характерна для дії ВП зворотна залежність між рівнем загальних ліпідів та швидкістю секреції жовчі ($r=-0,8$; $p<0,05$). Створення прямої залежності між активністю АлАТ та показником МКП ($r=0,8$; $p<0,05$) виявляє важливу роль у фармакотерапевтичній дії РЗ та ВП в одній лікарській формі.

Кореляційний аналіз досліджених показників під впливом препарату “Силібор” показує залежність майже аналогічну, що створювалась під дією РЗ: одночасно зі зменшенням ДК зменшувався вміст загальних ліпідів ($r=0,7$; $p<0,05$); зменшення активності АлАТ супроводжувалось зменшенням показника МКП ($r=0,7$; $p<0,05$).

Представлені результати підтверджують характеристику фармакологічної дії ВП: сорбційну активність, гіпохолестеринемічний ефект, виведення з організму токсичних речовин, жовчних кислот, підсилення метаболізму [3, 4, 10]. Фармакологічну дію РЗ можна пов'язати з комплексом біологічно активних речовин (БАР), що утримують рослинні компоненти РЗ [5]. До складу БАР дослідженого РЗ входять фенольні сполуки, які перешкоджають ініціації ПОЛ і переривають ланцюг ліпоперекиснення, а також запобігають перекисній деструкції мембран, виказуючи мембраностабілізуючу дію [1, 7, 11-19], внаслідок чого відновлюється функціональна активність органу та проявляється протизапальний ефект. Крім того, одержаний фармакотерапевтичний ефект пояснюється присутністю в складі БАР РЗ вітамінів, макро- та мікроелементів, органічних кислот, ефірних олій тощо. У відновленні показників жирового обміну, підвищенні жовчоутворювальної та прискоренні жовчовидільної функцій печінки перевагу гранул “ШКТ-2”, безсумнівно, забезпечують ВП, що підсилюють дію біологічно активних ре-

човин РЗ. Цей факт підтверджується результатами, отриманими в дослідних групах тварин, яких відповідно лікували ВП та РЗ.

ВИСНОВКИ

1. На моделі гострого гепатиту визначена протизапальна, мембраностабілізуюча, антиоксидантна та жовчовидільна дія гранул “ШКТ-2”. Фармакологічна активність БАВ гранул “ШКТ-2” визначається їхнім складом, наявністю РЗ і ВП в одній лікарській формі.

2. Вплив препарату “ШКТ-2” на показники ПОЛ-АОС та обмін речовин відбувається за раху-

нок БАВ РЗ, у той час як дія на жировий обмін, процеси жовчоутворення та жовчовиділення посилюється під впливом ВП, що й обумовлює переваги перед препаратом порівняння силібором.

3. Беручи до уваги широкий спектр фармакологічної активності пшеничних висівок, особливо їх сорбційну активність, потенціюючу дію для супутніх БАВ, поєднання нативного порошку зборів рослинних трав з пшеничними висівками уявляється найбільш оптимальним для створення нових комплексних препаратів для лікування ШКТ на основі вищеперелічених компонентів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афанасьєва Ю.Г., Фахретдинова Е.Р., Сирин Л.В. // *Хим.-фарм. журн.* — 2007. — №7. — С. 12-14.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Дудкин М.С., Черно Н.К., Казанская И.С. *Пищевые волокна.* — К.: Урожай, 1988. — 152 с.
4. Золотарева А.М., Чиркина Т.Ф., Цыбикова Д.Ц. // *Химия растительных волокон.* — 1988. — №2. — С. 3-6.
5. Ковальов В.М., Павлій О.Ш., Ісакова Т.І. *Фармакогнозія з основами біохімії* / За ред. проф. В.М. Ковальова. — Х.: “МТК-Книга”, Вид-во НФАУ, 2004. — 704 с.
6. Коваленко В.М. // *Фармакол. вісник.* — 1998. — №2. — С. 19-23.
7. Кулагин О.Л., Куркин В.А., Додонов Н.С. // *Фармація.* — 2007. — №2. — С. 30-32.
8. *Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов.* — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-354.
9. Риболовлев Ю.Р., Риболовлев Р.С. // *Доп. АН СРСР.* — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
10. Спиридонов С.В., Яковлева Л.В., Беліков В.В., Чуєшов О.В. // *Вісник фармації.* — 1999. — №1. — С. 74-77.
11. Bravo L. // *Nutr. Rev.* — 1998. — №56. — P. 317-333.
12. Frascini R., Demartini G., Esposti D. // *Clin. Drug Invest.* — 2002. — Vol. 22, №1. — P. 51-65.
13. Haenen G., Paquay J., Korthouwer R.E. // *Biochem. Biophys. Res. Commoun.* — 1997. — Vol. 236, №3. — P. 591-593.
14. Hassig A., Liang W.X., Schwabl H. // *Med. Hypotheses.* — 1999. — Vol. 52, №5. — P. 479-481.
15. Lefkowitz J.H. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 19, №6. — P. 185-193.
16. Middleton E. // *Int. J. Pharmacognosy.* — 1996. — Vol. 34, №5. — P. 344-348.
17. Pradhan S.C. // *Ind. J. Med.* — 2006. — Vol. 124, №4. — P. 491-504.
18. Ryszard J. // *Pol. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 48, №6. — P. 555-564.
19. Salah N., Miller W.G., Paganga G. // *Arch. Biochem. and Biophys.* — 1995. — Vol. 322, №2. — P. 339-346.

УДК 615.244:615.322

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА “ЖКТ-2”
Л.В.Яковлева, О.В.Геруш, С.В.Спиридонов

Принимая во внимание многовековой опыт широкого применения лекарственных растений при поражениях желудочно-кишечного тракта, мы подтвердили, что уместна разработка новых комплексных фитосредств для лечения ЖКТ. Объектами исследования послужили гранулы “ЖКТ-2”, растительный сбор (РС) и отруби пшеничные (ОП). Фармакологическая активность БАВ гранул “ЖКТ-2” определяется их составом, наличием РС и ОП в одной лекарственной форме. Воздействие гранул “ЖКТ-2” на показатели ПОЛ-АОС и обмен веществ происходит за счет БАВ РС, в то время как действие на жировой обмен, процессы желчеобразования и желчеотделения усиливается воздействием ОП, что и обуславливает преимущества перед препаратом сравнения силібором.

UDC 615.244:615.322

THE STUDY OF THE HEPATOPROTECTIVE ACTION OF A NEW HERBAL MEDICINE “GIT-2”

L.V.Yakovleva, O.V.Gerush, S.V.Spiridonov

Taking into account the centuries-old experience of a wide application of medicinal plants in damages of the gastrointestinal tract (GIT) it is reasonable to develop the new complex phyto-drugs for treating the GIT. The objects of the research were granules “GIT-2”, herbal tea (HT) and wheat offal (WO). The pharmacological activity of biologically active substances of granules “GIT-2” is determined by their composition, presence of HT and WO in one medicinal form. The effect of granules “GIT-2” on the indices of lipid peroxidation, the antioxidant system and metabolism is realized by biologically active substances of HT, while the action on the adipose metabolism, processes of choleopoiesis and biliary excretion is intensified by the influence of WO and it is the advantage of GIT-2 over the reference medicine “Silibor”.