

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ
ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

CLINICAL PHARMACY

Том 15, №1.-2011

Харків
НФаУ

СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ АКТИВНОСТІ КАПСУЛ "ГЕПАФІСАН" В УМОВАХ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ, ВИКЛИКАНОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Л.В.Яковлева, 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, витікає, що значний ріст захворювань органів травлення, зокрема різні 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 проведені 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.

Хронічні 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 гепа-тобіліарної системи (ГБС) можуть розвиватися під дією чинників інфекційної природи, токсичних речовин екзогенного та ендогенного походження, радіації, гіпоксії, при розладах системної та регіо-нарної

гемодинаміки [8, 10].

Сучасні принципи лікування захворювань печінки передбачають застосування поліпрагмації. 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 відіграють препарати рослинного походження, які чинять комплексну протизапальну, жовчогінну, де-мінералізувальну,

антисептичну, спазмолітичну, капіляррозміцню-вальну, 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.Яковлева) на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів, який вважають еталоном ураження печінки з проявами дис-

Л.В.Яковлева — 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 введенням тетрахлорметану (1-а серія дослідів)

Показники	п	Умови дослідів				
		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
Вживання, %	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) п — кількість тварин у групі.

функції органу [2, 9], скринінго-вим 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 дослідів) та 190-210 г (2-а серія дослідів) викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення 50% масляного розчину тетрахлорметану в дозі 0,7 мл/100 г маси тіла за методичними рекомендаціями [2]. Суспензію капсульної маси гепафісану в дозах 27, 54, 81 та 108 мг/кг та референтного препарату капсул "Гепабене" в дозі 88 мг/кг тваринам вводили в лікувально-профілактичному режимі: внутрішньошлунково щодня протягом 2-х тижнів до введення токсину, а в день введення 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 загибель тварин, тому відсоток їх виживання є одним з показників гепато-протекторної активності. У сироватці крові визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) (метод Райтмана-Френкеля, за

допомогою тест-набору "Баспета", виробництва Чехії) як маркерних ферментів цитолізу, що супроводжують запальні процеси і характеризують стан мембран гепато-цитів [4]. У всіх дослідних тварин визначали показники жовчовиділення, холато-та жовчоутворення: швидкість секреції жовчі (ЦСЖ), 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 збільшення 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 введенням тетрахлорметану (2-а серія досліджу)

Показники	п	Умови досліджу				
		інтактний контроль	позитивний контроль (патологія)	патологія + гепабене а дозі 88 мг/кг	патологія + гепафісан у дозі 54 мг/кг	патологія + гепафісан у дозі 108 мг/кг
Вживання, %	8	100	88	100	88	100
МКП	7-8	3,76±0,23	4,89±0,31*	4,43±0,26	4,61 ±0,47	4,82±0,32*
Сироватка крові						
АлАТ, ммоль/л	4-6	0,93±0,15	1,83±0,03*	1,88±0,11*	1,64±0,26*	1,67±0,19*
АсАТ, ммоль/л	4-6	1,04±0,06	1,40±0,02*	1,52±0,04*	1,38±0,08*	1,47±0,05*
Жовч						
ШСЖ, мг/хв/100	5	2,38±0,86	0,56±0,23	2,16±0,93**	2,27±0,06**	1,06±0,43
Жовчні кислоти, мг%	5	595,08±11,40	544,46±24,82	515,28±71,76	476,06±21,47*	517,56±17,44
Холестерин, мг%	5	10,16±1,84	61,65±10,85*	10,16±1,62**	13,65±4,86**	4,52±1,31**/**
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) п — кількість тварин у групі.

Гостре отруєння тетрахлорметаном дією вільнорадикальних метаболітів викликало у тварин групи ПК в обох серіях тетрахлорметану стала компенсаторна досліджу значні зміни біохімічних показників, активація синтезу холестерину, про що характерні для даної патології [2, 4]. В 1-й свідчить достовірне відносно ІК серії досліджу на тлі 75% та в 2-ї серії 88% підвищення вмісту холестерину в жовчі, виживання тварин пряма мембранотоксична який бере участь у багатьох синтетичних дія вказаного ксенобіотика проявилась процесам, у тому числі: у синтезі розвитком цитолізу гепа-тоцитів, про що ліпопротеїнів клітинних мембран та ЖК. свідчить досто-

Підвищення вмісту холестерину в групах ПК від-

зі 88 мг/кг спостерігали 75% та 100% виживання тварин у 1-й та 2-й серіях досліджу 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.

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 холерети-ком [6].

Позитивний вплив капсул "Гепафисан" 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 "Гепафисан" 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 досліджуваного засобу в дозі 108 мг/кг рівень холестерину знижується достовірно також відносно ІК та референтного препарату (табл. 2), що може свідчити про участь досліджуваного компоненту жовчі у відновленні порушеної структури мембран

гепатоцитів. Значення ХХК достовірно підвищувалося відносно ПК під впливом досліджуваного 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 "Гепафисан". На тлі гострого гепатиту, викликаного введенням тетрахлорметану, більш виразна гепатозахисна активність досліджуваного 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, рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Дрогозов С.М., Бородіна Т.В., Деримедвідь Л.В. //Ліки. - 1998. - №5. - С. 32-35.
4. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. — Элиста: АПП "Джангар", 1998. - 250 с.
5. Скакун Н.П., Шматко В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернополь: Збруч, 1995. — 272 с.
6. Харченко Н.В. //Вісник фармакол. та фармацевції. — 2001. — №3-4. — С.18-25.
7. Chekman I.S. //Lift 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. — P. 47-50.
10. Sherlock S., Dooley J. //Tent. Edition. - 1997. - P. 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.
UDC 616-005.4: 615.217.34:547.756
THE ANTIDEPRESSIVE ACTION OF SPIROCYCLIC OXINDOLIC DERIVATIVES
N.A.Tsubanova, S.Yu.Shtrygol, R.G.Redkin

The article deals with the research of the antidepressive action of spirocyclic oxindolic derivatives, namely 4,3'-spiro[(2-amino-3-ciano-4,5-dehydropyrane[3,2-c] chromen-5-one)-5-methyl-2'-oxindol]. The investigation has been carried out using two models of pathology. In addition the content of monoaminergic neurotransmitters in the mice's brain was studied. The substance studied has been found to reveal the marked antidepressive activity without sedation on the background of the rezerpine action. The new substance decreases the content of norepinephrine and epinephrine, as well as the ratio of norepinephrine to do-phamine, and it can testify the acceleration of cerebral catecholamines circulation. The significant antidepressive activity and low toxicity stipulate the expediency of further preclinical trials of the given spirocyclic oxindolic derivative.

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756
АНТИДЕПРЕССИВНЫЕ СВОЙСТВА СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО

ОКСИНДОЛА Н.А.Цубанова,
С.Ю.Штрыголь, Р.Г.Редькин

Статья посвящена исследованию антидепрессивного действия 4,3'-спиро[(2-амино-3-циано-4,5-дигидропирана-но [3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндола]. Антидепрессивную активность изучали на двух модельных патологиях. Дополнительно изучали содержание моно-аминергических нейромедиаторов в головном мозге. Установлено, что изучаемое соединение проявляет выраженную антидепрессивную активность, не сопровождающуюся седацией на фоне действия резерпина. Новое вещество снижает содержание норадреналина и адреналина, уменьшает соотношение норадреналин/ дофамин, что может свидетельствовать об ускорении обращения церебральных катехоламинов. Значительная антидепрессивная активность наряду с низкой токсичностью обуславливают целесообразность дальнейшего доклинического исследования данного спиро-циклического производного оксиндола.

UDC 616.36-002.2
THE SCREENING STUDIES OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF HEPAFISAN CAPSULES IN ACUTE HEPATITIS IN RATS INDUCED BY CARBON TETRACHLORIDE
L.V.Yakovleva, O.V.Gerush, O.B.Lenitska

The data presented in the paper confirm that a significant increase of digestive organs diseases, in particular the various liver pathologies and drawbacks of their treatment, is the basis for searching, studying and creating new highly effective medicines for prevention and treatment of this group of diseases. That is why hepatoprotective medicines of the plant origin are of great importance. Hepafisan capsules can

be referred to this group. The article gives the screening results of hepatoprotective properties of a new herbal medicine, Hepafisan capsules. The aim of the research was to determine the most perspective doses of the medicine studied by its hepatoprotective activity. The research was carried out in rats in the conditions of creating the acute liver pathology by its damage with carbon tetrachloride. According to the research results the most effective doses of the medicine studied have been determined, they are 54 and 108 mg/kg and are promising for further study.

УДК 616.36-002.2

СКРИНІНГОВЕ ІССЛЕДОВАНИЕ
ГЕПАТОЗА-ЩИТНОЇ АКТИВНОСТІ КАПСУЛ
"ГЕПАФИСАН" В УМОВАХ ОСТРОГО ГЕПАТИТА
У КРЫС, ВИЗВАННОГО ТЕТРАХЛОРЕТАНОМ
Л.В.Яковлева, О.В.Геруш, О.Б.Леницкая

Из данных статьи следует, что значительный рост заболеваний органов пищеварения, в частности различные патологии печени, и недостатки их лечения являются

основанием для поиска, изучения и создания новых высокоэффективных лекарственных препаратов, предназначенных для профилактики и лечения этой группы заболеваний. Большое значение в этом аспекте приобретают гепатопротекторы растительного происхождения. К этой группе препаратов можно отнести исследуемое средство — капсулы "Гепафисан". Приведены результаты скрининговых исследований гепато-протекторных свойств нового препарата растительного происхождения капсул "Гепафисан". Целью исследований было определение наиболее перспективных доз исследуемого средства по гепатопротекторной активности. Исследования проведены на крысах в условиях создания острой патологии печени путем поражения её тетрахлометаном. По результатам исследования были установлены наиболее эффективные дозы исследуемого средства — 54 и 108 мг/кг, перспективные для дальнейшего исследования.

ЗМІСТ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ВПЛИВУ МЕТАБОЛІТОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, АСОЦІЙОВАНУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ, НА СТАН ОБМІНУ ВУГЛЕВОДІВ І ІНДЕКС НОМА-Ш О. М.Нальотова, Т.Д.Бахтеева	4-8
АНТИАНГІОГЕННИЙ ЕФЕКТ МАКРОЛІДІВ ПРИ БАРТОНЕЛЬОЗІ А.В.Бондаренко, О.П.Черкасов, Г.Л.Великоданов	9-12
СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА З ДІАРЕЄЮ: ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ В.О.Козлов	13-16

ФАРМАКОКІНЕТИКА

ДІАГНОСТИКА СМЕРТЕЛЬНИХ ОТРУСНЬ ФЛУВОКСАМІНОМ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ С.В.Баюрка	17-20
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ ГРАВДІПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ АРТИШОКУ ПОЛЬОВОГО В УМОВАХ СЕРОТОНІНОВОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ 1. М.Риженко, Н.Я.Асадуласва, Г.В.Зайченко, Т.С.Сахарова	22-25
ДОСЛІДЖЕННЯ ІЗОПРЕНОЇДНОГО СКЛАДУ ТА АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ШАВЛІЇ ЛІКАРСЬКОЇ 21.М.Іл-тійєвіч С.О.Попова Т.П.Піпідчрнки А.М.Ковальова.	
СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ АКТИВНОСТІ КАПСУЛ ТЕПАФИСАН" В УМОВАХ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ, ВИКЛИКАНОГО ТЕТРАХЛОРЕТАНОМ Л.В.Яковлева, О.В.Геруш, О.Б.Леницкая	61-64
ФІЗИЧНА ВИТРИВАЛІСТЬ ЩУРІВ ІЗ ЗАКРИТОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ В.С.Фетюова	65-69