

УДК 615.244:615.322:616.36:616.36-002.2

ВПЛИВ ГРАНУЛ «ПОЛІГЕРБАГАСТРИН» НА СТАН ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ В УМОВАХ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

О.В.Геруш, Л.В.Яковлева*

Буковинський державний медичний університет
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: гепатоцити; жовчовидільна функція; гранули «Полігербагастрин»; тетрахлорометановий гепатит; гепатопротекторна дія

THE EFFECT OF "POLIGERBAGASTRIN" GRANULES ON THE STATE OF THE BILIARY TRACT IN RATS UNDER CONDITIONS OF ACUTE TOXIC HEPATITIS

O.V.Gerush, L.V.Iakovlieva*

*Bukovinian State Medical University, National University of Pharmacy**

Key words: hepatocytes; biliary function; "Poligerbagastrin" granules; carbon tetrachloride-induced hepatitis; hepatoprotective effect

In this work the results of studying the effect of "Poligerbagastrin" granules on the functional state of hepatocytes and the biliary tract of rats with acute carbon tetrachloride-induced liver injury are presented. The relevance of the work is stipulated by prevalence and incidence of sustainable growth of various hepatopathies of nonviral etiology caused by metabolic disorders, intake of ethanol, drugs and other toxic substances. This encourages to search for effective and safe drugs with the hepatotropic action. We have studied the original combined phytodrug – "Poligerbagastrin" granules containing plant powders from helichrysum flowers, corn stigmas, horsetail grass, knotweed grass, chestnut seeds, licorice root and wheat bran. According to the study it has been found a strong therapeutic efficiency of "Poligerbagastrin" granules in comparison with the classical drug "Silibor 35". The therapeutic effect of "Poligerbagastrin" granules is 1.1-1.3 times higher than in the reference drug "Silibor 35". The efficiency criteria of the therapeutic activity of the original phytodrug are normalization of the marker indexes of cytolysis (ALT), inflammation (Aph activity), recovery of the biliary tract function, improvement of the general animal's condition. In general, the hepatoprotective effect of "Poligerbagastrin" granules is due to the membrane-stabilizing, anticytolytic, anti-inflammatory, choleric and antilithogenic action of the complex of biologically active substances of the plant raw material. These results suggest that "Poligerbagastrin" granules are promising for further pharmacological study as an effective and safe hepatoprotective agent for treating acute liver injury.

Ураження печінки посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності населення розвинених країн. За даними ВООЗ кількість зареєстрованих випадків печінкової патології у 100 разів перевищує поширеність СНІДу. Тільки у країнах СНД щорічно реєструється від 500 тис. до 1 млн осіб з тим чи іншим захворюванням печінки [1, 3, 4, 5]. З них частка захворювань печінки невірусної етіології, які зумовлюються метаболічними порушеннями, прийомом етанолу, лікарських засобів та впливом на організм інших токсичних речовин, залишається не уточненою [11, 12]. Отже ефективна профілактика та лікування захво-

рювань печінки й натепер вважається однією з актуальних проблем сучасної медицини.

Серед лікарських засобів гепатотропної дії в окрему групу виділені гепатопротекторні препарати, дія яких спрямована на відновлення метаболізму гепатоцитів, підвищення стійкості до ушкоджуючих впливів екзогенних або ендогенних чинників, стимуляцію репаративних і регенераційних процесів в органі [4, 7, 9 10]. На сьогодні арсенал лікарських препаратів з гепатопротекторною дією, представлений на фармацевтичному ринку України, не цілком задовольняє потреби сучасної гепатології, що спонукає до пошуку нових високоефективних та

безпечних гепатопротекторів, зокрема, рослинного походження. Вченими НФаУ розроблений оригінальний комбінований фітопрепарат – гранули «Полігербагастрин», до складу якого були введені нативні порошки квіток цмину, кукурудзяних стовпчиків, трави хвоща, трави споришу, насіння гіркокаштану, коріння солодки і пшеничні висівки, що були розроблені доцентом кафедри заводської технології ліків НФаУ Спіридоновим С.В. Теоретичним підґрунтям запропонованого складу препарату стали результати літературного пошуку щодо гепатотропних властивостей біологічно активних речовини (БАР) обраних рослинних джерел.

Метою даної науково-дослідної роботи стало визначення впливу гранул «Полігербагастрин» на зовнішньосекреторну (жовчовидільну) функцію пе-

О.В.Геруш – канд. фармац. наук, доцент, завідувач кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці)

Л.В.Яковлева – доктор фармац. наук, професор, завідувач кафедри фармакоеконіміки Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Вплив гранул «Полігербагастрин» та препарату порівняння «Силібор 35»
на ензимологічні показники в умовах гострого ураження печінки
тетрахлорометаном, n = 32**

Показник	Умови досліджу			
	негативний контроль	гострий тетрахлорометановий гепатит		
		позитивний контроль	гранули «Полігербагастрин», 900 мг/кг	таблетки «Силібор 35», 35 мг/кг
МКП, %	3,33 (2,63÷3,61)	4,48 (4÷5,12)*	3,68 (3,34÷4,08)**	3,30 (2,62÷3,9)**
АлАТ, ммоль/г · л	0,56±0,03	1,27±0,07*	0,58±0,02**	0,56±0,03**
АсАТ, ммоль/г · л	0,23±0,01	0,50±0,05*	0,28±0,02**	0,27±0,006**
ЛФ, мкмоль/с · л	1,05±0,07	2,90±0,32*	1,59±0,13**	1,99±0,14*/**/**

Примітки:

- 1) * – відхилення показника вірогідне стосовно групи негативного контролю, $p \leq 0,05$;
- 2) ** – відхилення показника вірогідне стосовно групи позитивного контролю, $p \leq 0,05$;
- 3) *** – відхилення показника вірогідне стосовно гранул «Полігербагастрин», $p \leq 0,05$;
- 4) n=8 – кількість тварин у кожній групі.

чінки щурів в умовах гострого ураження тетрахлорометаном у порівнянні з відомим силімариновмісним гепатопротектором силібором (таблетки, 35 мг) виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», який є аналогом за дією.

Матеріали та методи

У наших дослідженнях обрано модель гострого тетрахлорометанового гепатиту у щурів, при відтворенні якого реалізується потужний мембранотоксичний потенціал CCl_4 , що призводить до розвитку цитолізу, набряку, запалення та порушення жовчовидільної функції печінки [2, 6, 8].

В експерименті на моделі гострого тетрахлорометанового гепатиту використали 32 білих статевозрілих безпородних щурів-самців масою 180-220 г, яких було розподілено на 4 групи по 8 особин у кожній: 1 – негативний контроль (НК); 2 – позитивний контроль (ПК) (контрольна патологія – нелікований гепатит); 3 – щури, яким вводили гранули «Полігербагастрин» у дозі 900 мг/кг; 4 – щури, яким вводили таблетки «Силібор 35» в дозі 35 мг/кг. Гострий тетрахлорометановий гепатит у щу-

рів викликали шляхом внутрішньошлункового введення 1 раз на добу 50% олійного розчину тетрахлорометану в дозі 0,4 мл/100 г маси тіла впродовж 4-х днів через 1-у годину після введення препаратів. Тваринам 3-ї та 4-ї груп внутрішньошлунково вводили новий і референтний препарати у вищезазначених дозах 1 раз на добу впродовж одного місяця до та на тлі введення гепатотоксину. Евтаназію тварин здійснювали на 5 добу експерименту декапітували та збирали кров. Для оцінки жовчовидільної функції печінки визначали швидкість секреції жовчі, вміст у жовчі жовчних кислот та холестеролу [2]. Для оцінки функціонального стану мембран гепатоцитів та ступеня запальної реакції визначали в сироватці крові рівень аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та лужної фосфатази (ЛФ) і розраховували масовий коефіцієнт

печінки (МКП) [2]. Результати оброблені статистично згідно з сучасними вимогами [2] та надані в таблицях 1 та 2.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів свідчить про виразне порушення функціонального стану гепатоцитів та жовчовидільної функції печінки у щурів групи ПК за умов гострого ураження печінки тетрахлорометаном (табл. 1, 2). Пошкодження мембран гепатоцитів супроводжувалось активацією цитолізу, розвитком запальної реакції та набряком печінки, що віддзеркалювалось достовірним зростанням відносно групи НК активності ферментів АлАТ та АсАТ в 2,3 та в 2,2 рази відповідно, ЛФ – у 2,8 рази та масового коефіцієнта печінки – у 1,3 рази (табл. 1). На тлі зазначеної картини змін зрушень зазнавала і жовчовидільна функція печінки щурів групи ПК, про що свідчить достовірне, відносно НК, зменшення швидкості секреції жовчі в 2,1 рази, вмісту в жовчі жовчних кислот у 1,6 рази та холестеролу – в 1,5 рази (табл. 2).

Введення оригінального комбінованого фітопрепарату гра-

Таблиця 2

Вплив гранул «Полігербагастрин» та препарату порівняння «Силібор 35» на жовчовидільну функцію печінки тварин в умовах гострого ураження тетрахлорометаном, n = 32

Показник	Умови дослідю			
	негативний контроль	гострий тетрахлорометановий гепатит		
		позитивний контроль	гранули «Полігербагастрин», 900 мг/кг	таблетки «Силібор 35», 35 мг/кг
Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100 г	6,07±0,27	2,91±0,27*	5,88±0,24**	4,66±0,24**/***
Жовчні кислоти жовчі, мг %	803,27±38,61	509,58±11,11*	782,18±10,57**	722,05±50,40**
Холестерол жовчі, мг %	31,35±0,77	21,19±0,92*	29,11±1,81**	26,52±1,47**

Примітки:

- 1) * – відхилення показника вірогідне стосовно групи негативного контролю, $p \leq 0,05$;
- 2) ** – відхилення показника вірогідне стосовно групи позитивного контролю, $p \leq 0,05$;
- 3) n=8 – кількість тварин у кожній групі.

нул «Полігербагастрин» в дозі 900 мг/кг та референтного – таблеток «Силібор 35» у дозі 35 мг/кг у профілактично-лікувальному режимі чинило позитивний вплив на функціональний стан гепатоцитів та жовчовидільну функцію щурів на тлі тетрахлорометанового гепатиту (табл. 1, 2).

За умов застосування гранул «Полігербагастрин» та таблеток «Силібор 35» відзначалась достовірно значуща відносно групи ПК регресія гіперферментемії АЛАТ (у 2,2 в обох випадках) та АсАТ (в 1,8 та 1,9 рази відповідно), досягаючи рівня групи НК. Відновлення активності ЛФ відбувалось менш динамічно, але достовірно відносно групи ПК: під впливом гранул «Полігербагастрин» – у 1,8 рази, а таблеток «Силібор 35» – у 1,5 рази. Визначено, що новий фітопрепарат має достовірну перевагу над референтним за ступенем відновлення активності ЛФ у 1,3 рази та за виразністю протизапальної дії (табл. 1). Про зменшення ексудативних проявів під впливом виучуваних препаратів та їх значущу протизапальну дію свідчить достовірно відносно групи ПК зни-

ження значень МКП в 1,2 рази та в 1,3 рази відповідно (табл. 1). Враховуючи розмаїття хімічного складу БАР, які входять до складу Полігербагастрину, та наведену сукупність позитивних зрушень, можна обговорювати наявність у оригінальної фітокомпозиції мембраностабілізуювальної, антицитолітичної та протизапальної дії.

Аналіз показників, наведених у табл. 2, показав більшу вираженість нормалізуючого впливу гранул «Полігербагастрин» на стан жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки щурів порівняно з силібором. Про це свідчить достовірне відносно ПК збільшення швидкості секреції жовчі у 2 рази (під впливом таблеток «Силібор 35» – в 1,6 рази), вмісту в жовчі жовчних кислот – у 1,5 та у 1,4 рази відповідно та холестеролу – у 1,4 і 1,2 рази відповідно. Визначене покращення екскреторної дієспроможності печінки досягається комплексним впливом БАР оригінальної фітокомпозиції: за рахунок мембраностабілізуювальної, антицитолітичної, протинабрякової та протизапальної дії нормалізується структурно-функціональ-

ний стан гепатоцитів, а отже, покращується інтенсивність жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Певний внесок в жовчогінну дію гранул «Полігербагастрин» вносять БАР квіток цмину та кукурудзяних стовпчиків, для яких холеретична активність є визначеною та добре відомою. Поряд з загальним стимулюючим впливом на процес жовчовиділення за умов гострого експериментального гепатиту гранули «Полігербагастрин» позбавлені літогенної дії, про що свідчить збалансоване зростання екскреції холатів (гіперхолатохолія) та холестеролу (гіперхолестеролхолія) у складі жовчі.

ВИСНОВКИ

1. В умовах гострого тетрахлорометанового гепатиту визначена лікувальна ефективність оригінального комбінованого фітопрепарату у формі гранул, критеріями якої виступають нормалізація маркерних показників цитолізу (АЛАТ), запалення (ЛФ) та відновлення жовчовидільної функції печінки. За більшістю вивчених показників в умовах аналогічних дослідів застосування гранул «Полі-

гербагастрин» виявилось ефективнішим, ніж застосування препарату порівняння таблеток «Силібор 35» в 1,1-1,3 рази.

2. Гепатозахисна дія гранул «Полігербагастрин» реалізується за рахунок мембраностабі-

лізувальної, антицитолітичної, протинабрякової, протизапальної, жовчогінної та антилітогенної дії БАР, які входять до складу рослинної сировини.

3. Оригінальна фітокомпозиція у формі гранул «Полігер-

багастрин» є перспективною для подальшого доклінічного та клінічного вивчення та впровадження в медичну практику для використання у комплексному лікуванні гострих токсичних уражень печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губская Е.Ю. // Ліки України. – 2012. – №5 (161). – С. 28-30.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
3. Попович В.П., Громовик Б.П., Сятиня В.А. Гепатопротекторний потенціал рослин: монографія. – К.: Інтерсервіс, 2012. – 188 с.
4. Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Чекман С.І. та ін. // Здоров'я України. – 2013. – №1 (27). – С. 28-29.
5. Чернявський В.В., Сизенко А.К. // Здоров'я України. – 2013. – №17 (318). – С. 52-53.
6. Andrițoiu C.V., Andrițoiu V., Cuciureanu M. et al. // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2014. – Vol. 55 (3). – P. 835-847.
7. Arias I.M. // J. Clin. Investig. – 2012. – Vol. 122. – P. 2763-2764.
8. Christina A.J., Saraswathy G.R., Robert S.J. et al. // Phytomedicine. – 2006. – Vol. 13, №5. – P. 196-198.
9. El Kamary S.S., Shardell M.D., Abdel Hamid M. et al. // Phytomedicine. – 2009. – Vol. 16, №5. – P. 391-400.
10. Gharagozloo M., Moayedi B., Zakerinia M. et al. // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 23 (3). – P. 359-365.
11. Hofmann A.F. // Liver. – 2002. – Suppl. 2. – P. 14-19.
12. Schwenger K.J., Allard J.P. // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 1712-1723.

ВПЛИВ ГРАНУЛ «ПОЛІГЕРБАГАСТРИН» НА СТАН ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ В УМОВАХ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

О.В.Геруш, Л.В.Яковлева*

Буковинський державний медичний університет, Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: гепатоцити; жовчовидільна функція; гранули «Полігербагастрин»; тетрахлорометановий гепатит; гепатопротекторна дія

Наведені результати вивчення впливу гранул «Полігербагастрин» на функціональний стан гепатоцитів та жовчовидільну функцію печінки білих щурів в умовах гострої інтоксикації тетрахлорометаном. Актуальність обраного напрямку досліджень обумовлюється поширеністю та стійким зростанням захворюваності на різноманітні гепатопатії, зокрема тих, що зумовлюються метаболічними порушеннями, прийомом етанолу, лікарських засобів та впливом на організм інших токсичних речовин. Це спонукає до пошуку ефективних та безпечних препаратів гепатотропної дії, спрямованої на відновлення функціональної активності гепатоцитів, підвищення їх стійкості до пошкоджуючих впливів. Об'єктом нашого дослідження обраний оригінальний комбінований фітопрепарат – гранули «Полігербагастрин», розроблений вченими НФаУ, до складу якого введено нативні порошки квіток цмину, кукурудзяних стовпчиків, трави хвоща, трави споришу, насіння гіркокаштану, коріння солодки і пшеничні висівки. За результатами проведеного експериментального дослідження можна зробити висновок, що за більшістю вивчених функціональних та біохімічних показників в умовах аналогічних дослідів застосування гранул «Полігербагастрин» виявилось ефективнішим, ніж застосування препарату порівняння таблеток «Силібор 35» в 1,1-1,3 рази. Критеріями лікувальної ефективності оригінального фітопрепарату виступають нормалізація маркерних показників цитолізу (активність АлАТ), запалення (активність ЛФ), відновлення жовчовидільної функції печінки, покращення загального стану тварин. Загалом, гепатозахисна дія гранул «Полігербагастрин» реалізується за рахунок мембраностабілізувальної, антицитолітичної, протинабрякової, протизапальної, жовчогінної та антилітогенної дії комплексу біологічно активних речовин, які входять до складу рослинної сировини. Отримані результати виступають експериментальним обґрунтуванням доцільності подальшого фармакологічного вивчення оригінальної фітокомпозиції у формі гранул «Полігербагастрин» як ефективного та безпечного гепатопротекторного засобу.

ВЛИЯНИЕ ГРАНУЛ «ПОЛИГЕРБАГАСТРИН» НА СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА**О.В.Геруш, Л.В.Яковлева*****Буковинский государственный медицинский университет, Национальный фармацевтический университет****Ключевые слова: гепатоциты; желчевыделительная функция; гранулы «Полигербагастрин»; тетрахлорметановый гепатит; гепатопротекторное действие*

Приведены результаты изучения влияния гранул «Полигербагастрин» на функциональное состояние гепатоцитов и желчевыделительной функции печени крыс в условиях острой интоксикации тетрахлорметаном. Актуальность выбранного направления исследований обусловлена распространенностью и устойчивым ростом заболеваемости различными гепатопатиями, в частности, обусловленными метаболическими нарушениями, приемом этанола, лекарственных средств и других токсичных веществ. Это побуждает к поиску эффективных и безопасных препаратов гепатотропного действия, направленного на восстановление функциональной активности гепатоцитов, повышение их устойчивости к повреждающим воздействиям. Объектом нашего исследования выбран оригинальный комбинированный фитопрепарат – гранулы «Полигербагастрин», разработанный учеными НФаУ, в состав которого включены порошки цветов бессмертника, кукурузных рылец, травы хвоща, травы спорыша, семян горькокаштана, корней солодки и пшеничные отруби. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что по большинству изученных функциональных и биохимических показателей в условиях аналогичных опытов использование гранул «Полигербагастрин» оказалось эффективнее, чем использование препарата сравнения таблеток «Силибор 35» в 1,1-1,3 раза. Критериями эффективности оригинального фитопрепарата выступают нормализация маркерных показателей цитолиза (активность АлАТ), воспаления (активность ЩФ), восстановление желчевыделительной функции печени, улучшение общего состояния животных. В целом гепатозащитное действие гранул «Полигербагастрин» реализуется за счет мембраностабилизирующего, антицитолитического, противоотечного, противовоспалительного, желчегонного и антилитогенного действия комплекса биологически активных веществ, входящих в состав растительного сырья. Полученные результаты выступают экспериментальным обоснованием целесообразности дальнейшего фармакологического изучения оригинальной фитокомпозиции в форме гранул «Полигербагастрин» в качестве эффективного и безопасного гепатопротекторного средства.

Адреса для листування:
61146, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Тел. (50) 574-69-31. E-mail: feknfau@ukr.net.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 13.01.2015 р.