

## Вплив корвітину на процеси детоксикації при перитоніті в експерименті

В.Д.Лук'янчук, В.В.Держачевська

Луганський державний медичний університет, кафедра фармакології  
Луганськ, Україна

У статті наведені результати дослідження детоксикуючої активності корвітину за умов калового перитоніту. Доведена здатність біофлавоноїдного препарату нормалізувати перебіг реакцій I та II фази біотрансформації, зменшувати концентрацію головних маркерів ендотоксикозу – молекул середньої маси, а також нормалізувати плазмотік у печінці тварин при перитоніті. Отримані дані дають усі підстави стверджувати, що корвітин є ефективним та безпечним детоксикуючим препаратом форми ендотоксикозу, що моделюється.

**Ключові слова:** каловий перитоніт, корвітин, ендотоксикоз, детоксикуюча система печінки.

### ВСТУП

Загальновідомо, що перебіг перитоніту супроводжується вираженим ендотоксикозом, який призводить до гіповолемії, порушень центральної гемодинаміки та мікроциркуляції в органах [13, 17]. Наслідками таких змін у печінці є порушення білоксинтезуючої функції з підвищеним розпадом білків та пригніченням екскреторної функції органа [19, 20], що, у свою чергу, веде до накопичення продуктів ендотоксикозу [17]. Усе це підкреслює необхідність як досліджень інтенсивності перебігу даних процесів у печінці, так і пошуку дійсно ефективних і безпечних препаратів за умов ендотоксикозу різного генезу, у тому числі і при перитоніті.

У зв'язку із цим актуальним є пошук ліків, які б мали широкий спектр фармакодинамічних ефектів, а також відрізнялися відсутністю серйозних побічних реакцій.

Згідно з даними літератури [3, 5], а також досвіду роботи співробітників кафедри фар-

макології Луганського державного медичного університету [11, 14-16], вельми високу детоксикуючу активність чинять біофлавоноїди, зокрема кверцетин, на основі якого розроблено ін'єкційну лікарську форму препарат «Корвітин». Поряд з детоксикуючим ефектом кверцетин володіє мембраностабілізуючими властивостями, в основі яких лежить антиоксидантна та антирадикальна дії [12]. З огляду на це вважаємо за доцільне вивчити вплив корвітину на процеси детоксикації при перитоніті в експерименті, оскільки раніше проведеними нами дослідженнями було показано, що цей засіб у порівнянні з референтним препаратом тіотриазоліном чинить більш виражену фармакотерапевтичну ефективність на моделі калового перитоніту [10, 11].

Метою дослідження було провести в динаміці комплексну оцінку детоксикуючої активності корвітину за умов калового перитоніту.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені на 364 білих нелінійних щурах обох статей масою 200-240 г у лабораторії кафедри фармакології Луганського державного медичного університету, сертифікованій Державним фармакологічним центром (ДФЦ) МОЗ України (свідоцтво №3 від 25 грудня 2008 р.) у відповідності з методичними рекомендаціями ДФЦ [4].

Експериментальною моделлю калового перитоніту слугував патологічний процес, що розвивається на тлі одноразового внутрішньоочеревинного введення 10% водної калової завісі із розрахунку 300 мг/кг.

Тварини були поділені на п'ять груп: інтактну, контроль №1, контроль №2, дослідну та референтну. Щурам дослідної серії фармакотерапію екстремального стану, що вивчається, проводили комбінацією двох препаратів – антибіотиком ванкоміцином (виробництво Тева

Фармацевтичні Підприємства Лтд., Угорщина) та біофлавоноїдним препаратом корвітином (виробництво ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) за умов їх внутрішньоочеревинного введення в раніше розробленому нами режимі дозування: за 1 год., а також через 6 год. 42 хв. від моменту введення калової зависі застосовували ванкоміцин у дозі 20 мг/кг (0,2% водний розчин) і корвітин у дозі 368,6 мг/кг та 389 мг/кг у вигляді 10% водного розчину. Тварини референтної групи отримували таку ж дозу ванкоміцину, що й у дослідній групі, і препарат порівняння — тіотриазолін (АТ «Галичфарм», корпорація «Артеріум», Україна) із розрахунку 117 мг/кг у вигляді 2,5% водного розчину [1] у тому ж режимі дозування. Щури контрольної групи №2 отримували у вищезазначеному режимі дозування ванкоміцину, а контрольної групи №1 — внутрішньоочеревинно еквіоб'ємну кількість 0,9% розчину натрію хлориду. Тварин усіх піддослідних груп (за винятком інтактної) вводили калову завись у вже зазначеній дозі.

Стан детоксикуючої системи печінки оцінювали за активністю НАДФ\*Н-залежної монооксигеназної гідроксильюючої системи печінки. Про інтенсивність процесів метаболізму судили за виведенням із сечею основних метаболітів тест-препарату — амідопірину: 4-аміноантип-

рин (4-ААП) та N-ацетил-4-аміноантипирин (N-ацетил-4-ААП) за методом О.В.Леоненко [8].

Для оцінки ступеня інтенсивності ендогенної інтоксикації визначали концентрацію її основних маркерів — молекул середньої маси (МСМ) [7].

Для оцінки екскреторної функції печінки використовували бромсульфалеїнову пробу за методикою В.В.Меньшикова [7]. Принцип проби полягає в тому, що барвник, який надходить у кровообіг, зв'язується з альбуміном плазми та передається рецепторним білкам печінкових клітин. Відсоток затримки бромсульфалеїну в крові розраховували через 3 і 45 хв. після введення барвника за формулою:

$$X = (E_3 - E_1) * 100 / (E_2 - E_1), \text{ де}$$

X — відсоток затримки бромсульфалеїну;

E<sub>1</sub> — екстинкція проби до введення барвника (проба 1);

E<sub>2</sub> — екстинкція проби 2 — початкова концентрація через 3 хв. після введення бромсульфалеїну, прийнята за 100%;

E<sub>3</sub> — екстинкція проби 3 — концентрація бромсульфалеїну через 45 хв.

Усі показники вивчали в динаміці: через 18, 42 і 78 год. з моменту моделювання калового перитоніту.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента [2].

ТАБЛИЦЯ 1

**Вплив корвітину на динаміку екскреції 4-ААП із сечею щурів при каловому перитоніті (n=6)**

Терміни дослідження		Групи тварин				
Години після моделювання перитоніту	Години після навантаження амідопірином	Інтактна	Контроль №1	Контроль №2	Дослідна	Референтна
<b>4-ААП (мкмоль/мл)</b>						
18	3	0,23±0,01	0,17±0,01 * 73,9%	0,18±0,01* 78,3%	0,21±0,01 ** 91,3%	0,20±0,01 87,0%
	6	1,94±0,08	1,05±0,08 * 54,1%	1,36±0,09 * 70,1%	1,79±0,03 ** # 92,3%	1,68±0,08 ** 86,6%
	24	1,01±0,07	0,72±0,05 * 54,1%	0,85±0,05 70,1%	0,99±0,08 ** 92,3%	0,87±0,05 86,6%
42	3	-	0,15±0,01 * 71,3%	0,18±0,01 * 84,2%	0,27±0,02 ** # ## 98,0%	0,18±0,01* 86,1%
	6	-	0,82±0,07 * 65,2%	1,28±0,08 * 78,3%	1,66±0,15 ** 117,4%	1,64±0,05 78,3%
	24	-	0,69±0,05* 42,3%	0,77±0,06 * 66,0%	0,86±0,07 85,6%	0,83±0,05 84,5%
78	3	-	0,13±0,009 * 56,5%	0,21±0,01 91,3%	0,25±0,01 ** 108,7%	0,22±0,01 95,7%
	6	-	0,71±0,04 * 36,6%	1,31±0,07 * 67,5%	1,80±0,01 ** # 92,8%	1,72±0,10 88,7%
	24	-	0,63±0,05 * 62,4%	0,84±0,06 83,2%	1,06±0,09 ** 105,0%	1,00±0,07 99,0%

Примітки: \* — вірогідно в порівнянні з інтактною групою (P<0,05-0,001); \*\* — вірогідно в порівнянні з контролем №1 (P<0,05-0,001); # — вірогідно в порівнянні з контролем №2 (P<0,05-0,001); ## — вірогідно в порівнянні з референтною групою (P<0,05-0,001).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень з визначення в динаміці впливу корвітину на динаміку екскреції 4-ААП із сечею щурів на моделі калового перитоніту представлені в табл. 1, з якої видно, що в усі строки дослідження кількість продукту І фази біотрансформації тест-препарату амідопірину в дослідній групі щурів (перитоніт + корвітин) достовірно збільшена. При цьому звертає на себе увагу те, що в 3 термін ідентифікації 4-ААП (24 год.) концентрація останнього практично дорівнює величинам, що реєструються в групі інтактних тварин. Аналіз даних табл. 1 показує, що фармакотерапевтична ефективність корвітину протягом усього експерименту не тільки не поступається препарату порівняння, але в деякі терміни навіть перевищує здатність тіотриазоліну підсилювати екскрецію 4-ААП з організму щурів за умов невідкладного стану, що вивчається.

Отже, застосування корвітину з лікувально-профілактичною метою при перитоніті реалізується інтенсифікацією реакцій І фази біотрансформації ксенобіотиків, про що свідчить динаміка екскреції метаболіту тест-препарату амідопірину із сечею за умов експерименту, що вивчається.

Проведено аналіз даних, отриманих при визначенні в різні терміни дослідження іншого метаболіту тест-препарату — N-ацетил-4-ААП — при застосуванні потенційного детоксикуючого засобу корвітину на моделі перитоніту. Представлені на рис. 1 дані свідчать, що цей біофлавоноїд суттєво прискорює в часі та збільшує в обсязі екскрецію метаболіту ІІ фази біотрансформації в порівнянні з тваринами як контрольної групи №1, так і контрольної №2. Більш того при порівнянні даних, отриманих у дослідній групі із щурами інтактною серії, чітко демонструється здатність корвітину підсилювати

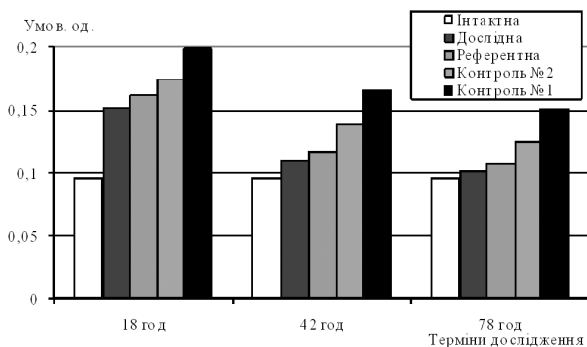


Рис. 2. Вплив корвітину на динаміку змін кількісного вмісту МСМ у сироватці крові тварин із перитонітом (n=8).

реакції ІІ фази біотрансформації (рис. 1). При цьому є доцільним наголосити і на тому, що корвітин в окремі терміни визначення за впливом на екскрецію N-ацетил-4-ААП превалює над референтним препаратом.

Таким чином, на підставі отриманих у даному фрагменті роботи результатів можна дійти висновку, що лікувально-профілактичне застосування корвітину за умов перитоніту реалізується здатністю суттєво впливати на динаміку екскреції метаболітів ксенобіотиків, що утворюються при реакціях І та ІІ фази біотрансформації. З огляду на це можна стверджувати, що корвітин за умов перитоніту чинить індукуючу дію на ферменти монооксигеназної системи печінки, що в підсумку сприяє підсиленню процесів детоксикації організму шляхом прискорення елімінаційно-екскреторних процесів у відношенні екзо- та ендогенних чинників, що зумовлюють інтоксикаційний синдром при невідкладному стані, що вивчається.

Певна річ, що за умов такого важкого екстремального стану інфекційної природи, як перитоніт, ключовою ланкою патогенезу є синдром ендогенної інтоксикації, який цілком визначає характер перебігу перитоніту. Виходячи із цього, було небезпідставним дослідити вплив корвітину на рівень маркерів ендотоксикозу — МСМ у сироватці крові тварин з модельованою формою перитоніту. Отримані при цьому відомості наведені на рис. 2, з якого видно, що при застосуванні біофлавоноїдного засобу фармакотерапії має місце достовірне зменшення вмісту МСМ у крові тварин у порівнянні з контролем №1 та №2, а також з референтним препаратом. Необхідно наголосити, що такого роду зміни відбуваються впродовж усіх 78 год. спостереження. Ці дані є вельми важливими з точки зору вивчення фармакодинамічних ефектів корвітину за умов перитоніту, а саме — реалізація властивостей, спрямованих на знешкодження продуктів ендотоксикозу. Є доречним відмітити і те, що останні мають не тільки бактеріальну природу, оскільки досліди виконані на моделі калового перитоніту, але й іншу. У даному випадку йдеться про неконтрольоване накопичення в організмі і таких продуктів ендогенної інтоксикації, котрі утворюються при активації процесів ліпідперекислення та окисної модифікації білків. Цілком очевидно, що за таких умов розвитку подій необхідне цілеспрямоване фармакологічне втручання з метою усунення проявів ендотоксикозу.

Зараз є практично аксіомою, що процеси детоксикації залежать від функціонального стану

ТАБЛИЦЯ 2

**Вплив корвітину на функціональний стан детоксикуючої системи печінки після тетрабромфенолфталеїнового навантаження (% затримки барвника в крові тварин) у щурів із перитонітом у динаміці (n=7)**

Група тварин	Терміни дослідження (години)		
	18	42	78
Інтактна	7,93±0,52		
Контроль №1	14,12±0,55 P <sub>1</sub> <0,001	15,47±0,85 P <sub>1</sub> <0,001	15,38±0,63 P <sub>1</sub> <0,001
Контроль №2	12,18±0,98 P <sub>1</sub> <0,01	13,30±0,7 P <sub>1</sub> <0,001	10,26±0,71 P <sub>1</sub> <0,05
Дослідна	9,11±0,59 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>4</sub> <0,01	9,69±0,57 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,01 P <sub>4</sub> <0,01	8,59±0,56 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> >0,05 P <sub>4</sub> >0,05
Референтна	11,43±0,28 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01	12,28±0,40 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	9,72±0,56 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001

Примітка: P<sub>1</sub> – вірогідно в порівнянні з інтактною групою; P<sub>2</sub> – вірогідно в порівнянні з контролем №1; P<sub>3</sub> – вірогідно в порівнянні з контролем №2; P<sub>4</sub> – вірогідно в порівнянні з референтною групою.

ферментів та окремих органів, що відповідають за елімінацію. Безумовно, у цьому відношенні домінує печінка. У зв'язку із цим вважали за доцільне провести бромсульфалеїнову пробу за умов експерименту, що вивчається. Результати дослідів представлені в табл. 2, з якої чітко видно, що під впливом корвітину в усі строки дослідження відбувається прискорення елімінації бромсульфалеїну із крові щурів не тільки в порівнянні з обома контрольними групами, але й з референтною серією тварин. Необхідно також відзначити, що лікувально-профілактичне введення потенційного детоксиканту при перитоніті вельми ефективно запобігає пригніченню екскреторної функції печінки, на що вказує відсутність вірогідних розбіжностей у значеннях затримки бромсульфалеїну в крові дослідних та інтактних тварин (табл. 2).

Отже, нормалізація екскреторної функції печінки на тлі фармакокорекції корвітином перитоніту, скоріше за все, пов'язана з реалізацією мембраностабілізуючих, у тому числі антиоксидантних властивостей біофлавоноїду. Це призводить до пригнічення процесів перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації білків і, як наслідок, попередження процесів цитолізу гепатоцитів за умов патології, що моделюється. Про це свідчить і збереження активності ферментів монооксигеназної системи печінки при лікувально-профілактичному введенні корвітину, що є додатковим підтвердженням зменшення деструктивно-запальних та некротичних процесів в органах шлунково-

кишкового тракту, а також стимуляції біофлавоноїдом компенсаторно-захисних і, у першу чергу, детоксикуючих механізмів, що є важливим критерієм оцінки фармакотерапевтичної ефективності даного лікарського засобу за умов невідкладного стану, що вивчається.

**ВИСНОВКИ**

Таким чином, отримані дані дають усі підстави стверджувати, що корвітин проявляє значну детоксикуючу активність унаслідок корекції перебігу реакцій I та II фази біотрансформації за умов калового перитоніту та протекторної дії по відношенню до ферментативних систем, що відповідають за детоксикаційні процеси і, в першу чергу, монооксигеназних ензимів печінки. Підтвердженням цього є здатність корвітину зменшувати прояви синдрому ендогенної інтоксикації, на що вказують результати визначення динаміки МСМ, а також прискорення елімінації із крові барвника (тетрабромфенолфталеїну).

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Болгов Д.М. Лікувально-профілактична ефективність тіотриазоліну при синдромі тривалого роздавлювання: Автореф. дис. ... к.мед.н.: Спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Д.М.Болгов. — К., 2003. — 20 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. Ю.А.Данилова / Под ред. Н.Е.Бузикашвили, Д.В.Самойлова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
3. Горошко О.М. Вплив препарату «корвітин» на перебіг експериментальної гострої ниркової недостат-

- ності / О.М.Горошко, І.І.Заморський // Ліки. — 2009. — №1-2. — С. 35-41.
4. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рек. / Под ред. чл.-кор. АМН Украины А.В.Стефанова. — К., 2002. — 567 с.
  5. Иванова Н.В. Патогенетичне обґрунтування застоювання ліпофлавонолу у хворих з різними формами діабетичної ретинопатії / Н.В.Іванова, Н.А.Ярошева // Клінічна фармація. — 2008. — Т.12, №2. — С. 11-16.
  6. Корякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — №3. — С. 3-7.
  7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. проф. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1971. — С. 119-120.
  8. Леоненко О.В. Оценка НАДФ-зависимой монооксигеназной гидроксидирующей ферментативной системы печени у лабораторных животных на уровне целостного организма: Метод. рекоменд. МЗ СССР ВНИИ ГИНТОКС / О.В.Леоненко, Т.А.Попов. — К., 1981. — 9 с.
  9. Лук'янчук В.Д. Стан компонентів антиоксидантної системи захисту організму у щурів з каловим перитонітом на тлі фармакологічної корекції корвітином / В.Д.Лук'янчук, В.В.Деркачевська // Журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва. — 2009. — №1. — С. 55-61.
  10. Лук'янчук В.Д. Кінетика вільнорадикальних реакцій у щурів з медикаментозним гепатитом при застосуванні таблеток «Кверцетин» / В.Д.Лук'янчук, А.Г.Войтенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2008. — №1-3. — С. 52-57.
  11. Лук'янчук В.Д. Математичний аналіз та оптимізація режиму дозування корвітину за умов калового перитоніту / В.Д.Лук'янчук, В.В.Деркачевська, Д.С.Кравець // Запорожский медицинский журнал. — 2009. — Т.11, №6. — С. 69-72.
  12. Мойбенко А.А. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST (результаты проспективного рандомизированного открытого исследования) / А.А.Мойбенко, А.Н.Пархоменко, С.Н.Кожухов // Журнал АМН Украины. — 2003. — Т.9, №2. — С. 361-370.
  13. Перитонит: практическое руководство / Багненко С.Ф., Белоцерковский Б.З., Брискин Б.С. и др. — М.: Литтерра, 2006. — 208 с. (Серия «Практические руководства»).
  14. Садовник О.В. Вплив корвітину на параметри біохімічної детоксикації у тварин з механічною травмою головного мозку / О.В.Садовник, О.В.Шевчук, В.Д.Лук'янчук // Современные проблемы токсикологии. — 2008. — №2. — С. 74-77.
  15. Садовник О.В. Роль корвітину в процесах антиоксидантного захисту при закритій черепно-мозковій травмі / В.Д.Лук'янчук, О.В.Садовник // Ліки. — 2007. — №5-6. — С. 69-74.
  16. Січанова О.В., Кравець Д.С. Вплив силібору на модифікацію хемобіокінетики динітроортокрезолу // Ліки. — 1999. — №2. — С. 86-89.
  17. Deitch E.A. Sepsis and multiple organ dysfunction / E.A.Deitch, J.L.Vinsent, W.B.Sounders. — London, 2002. — 237 p.
  18. Bioflavonoids quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemic-reperfusion injury: an experimental study / I.Huk, V.Brovkovich, I.Novobashvili [et al.] // Br. J. Surg. — 1998. — Vol. 85. — №8. — P. 1080-1085.
  19. McCarthy J. Bile peritonitis: Diagnosis and course / J.McCarthy, J.Picazo // J. of Surgery. — 2003. — Vol. 116. — №664. — P. 341-348.
  20. Wangenstein O.H. On the significance of the escape of sterile bile into peritoneal cavity / O.H.Wangenstein // Ann. of Surgery. — 2001. — Vol. 84. — №691. — P. 835-841.
- В.Д.Лук'янчук, В.В.Деркачевская. Влияние корвитина на процессы детоксикации при перитоните в эксперименте. Луганск, Украина.**
- Ключевые слова:** каловый перитонит, корвитин, эндотоксикоз, детоксицирующая система печени.
- В статті приведені результати досліджень детоксицируючої активності корвітину при каловому перитоніті. Доказана здатність биофлавоноидного препарату нормалізувати перебіг реакцій I та II фази біотрансформації, зменшувати концентрацію головних маркерів ендотоксикоза — молекул середньої маси, а також нормалізувати плазмоток в печінці живих тварин при перитоніті. Отримані дані дають всі основи утвердити, що корвітин є ефективним і безпечним детоксицируючим препаратом при моделюваній формі ендотоксикоза.*
- V.D.Lykyanchuk, V.V.Derkachevskaya. Influence of corvitinum on detoxicative processes in fecal peritonitis in experiment. Lugansk, Ukraine.**
- Key words:** fecal peritonitis, corvitinum, endotoxycosis, detoxic system of the liver.
- In article, results of experimental research of corvitinum detoxicative activity in conditions of fecal peritonitis are presented. It was proved an ability of bioflavonoid drug to normalize course of the I and II phases of biotransformation, to decrease concentration of main markers of endotoxycosis — middleweight molecules and normalize flow of plasma in the liver in peritonitis. Received data give an opportunity to assert that corvitinum is an effective and safe detoxic drug in form of endotoxycosis that was modeled.*

Надійшла до редакції 21.12.2009 р.