

УДК: 615.32:582.71.7:615.451.16:616.36-002

АНАС ФАТТАЛ, Л. Н. МАЛОШТАН, Н. В. ДЕРКАЧ

Национальный фармацевтический университет

## ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ТАБЛЕТОК ИЗ ЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ

Проведены исследования по изучению гепатопротекторной и антиоксидантной активности таблеток из экстракта коры осины. Установлена выраженная эффективность препарата на модели экспериментального токсического гепатита у крыс, вызванного тетрахлорметаном. Исследуемый препарат — таблетки из экстракта коры осины — по гепатопротекторной и антиоксидантной активности не уступает известному препарату силибору. Приведенные результаты свидетельствуют о перспективности использования таблеток из экстракта коры осины при остром токсическом гепатите.

**Ключевые слова:** таблетки из экстракта коры осины, гепатопротекторная активность, перекисное окисление липидов.

### ВСТУПЛЕНИЕ

Среди заболеваний органов пищеварения около 40% составляют заболевания печени. Это связано с увеличением давления на организм человека различных токсических веществ, ксенобиотиков, загрязнения окружающей среды. Все эти факторы, в первую очередь, оказывают влияние на метаболизм и биотрансформацию печени, вызывая ее повреждения. Учитывая вышесказанное, а также ограниченный арсенал отечественных гепатопротекторов растительного происхождения, актуальным является поиск и расширение новых высокоактивных и низкотоксичных фармацевтических препаратов [10].

Ранее был изучен фитохимический состав и подтверждены фармакологические свойства сухого экстракта из коры осины, в состав которого входят такие биологически активные вещества как флавоноиды, салицилаты, гидроксикоричные кислоты, дубильные вещества, незаменимые аминокислоты, токоферолы и др. [1, 5–7, 13]. В Тернопольском государственном медицинском университете им. И. Я. Горбачевского под руководством доктора фармацевтических наук, заведующего кафедрой управления и экономики фармации, профессора Грошового Т. А. создана лекарственная форма — таблетки из экстракта коры осины (ТЭКО) [12]. Поэтому целью нашего исследования было изучение влияния препарата ТЭКО на процессы цитолиза, перекисного окисления

липидов (ПОЛ) и антиоксидантной (АОС) защиты у крыс в условиях поражения печени, вызванного тетрахлорметаном.

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гепатопротекторные и антиоксидантные свойства ТЭКО изучали на модели острого токсического поражения печени тетрахлорметаном, который активизирует ПОЛ в гепатоцитах и является классическим мембранотоксином [9].

Опыты проводили на белых беспородных крысах массой 170–210 г. Острый гепатит вызывали путем однократного внутривенного введения 50% масляного раствора тетрахлорметана в дозе 0,7 мл/кг массы тела. ТЭКО в дозе 50 мг/кг и препарат сравнения силибор (отечественный гепатопротектор с антиоксидантными свойствами растительного происхождения, содержащий полифенолы из семян расторопши пятнистой) в дозе 50 мг/кг вводили животным в лечебно-профилактическом режиме — за 14 дней до введения тетрахлорметана и на фоне моделирования гепатита. Животные интактного контроля и контрольной патологии получали эквивалентное количество воды. Через 24 часа после последнего введения гепатотоксина и исследуемых препаратов животных выводили из эксперимента, собирали кровь, делали резекцию печени для определения ее массового коэффициента и приготовления гомогената для проведения биохимического анализа [9, 13].

Эффективность исследуемых ТЭКО оценивали визуально по морфологическому состоянию печени, показателям активности маркерных ферментов цитолиза АлАТ и АсАТ в сыворотке крови крыс с помощью стандартного набора реактивов «АТ РЕАГЕНТ» (г. Днепропетровск). Для определения интенсивности процессов ПОЛ и антиоксидантных свойств исследуемых препаратов в гомогенате печени определяли содержание ТБК-активных продуктов по методу Стальной Г.Д. и уровень восстановленного глутатиона ВГ [13].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Токсическое поражение печени сопровождается морфологическими нарушениями печени, выраженной интенсификацией процессов

свободно-радикального окисления, что отрицательно влияет на метаболические процессы, структуру и функции гепатоцитов. [9]. Поэтому для коррекции таких патологий важным является создание, изучение и применение растительных препаратов, которые наряду с противовоспалительными и другими видами фармакологической активности проявляют антиоксидантную, мембрано-стабилизирующую активность [2,4]. Результаты исследования представлены в таблицах 1–3. В результате эксперимента установили, что у животных группы контрольной патологии печень имеет ярко желтый цвет, нарушена морфологическая структура и весовые коэффициенты в 1,5 раза выше, чем у животных, которых лечили ТЭКО и силибором (табл.1).

Таблица 1

### ВЫЖИВАЕМОСТЬ И МАССА ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА (N=7)

Условия опыта	Выживание, %	Средняя масса печени, г или массовый коэффициент печени
Интактный контроль	100	3,96±0,27
Контрольная патология	46,5	5,64±0,37*
ТЭКО, 50 мг/кг	100	4,07±0,43**
Силибор, 50 мг/кг	100	4,13±0,41**

#### Примечание:

\* — отклонение достоверно по отношению к интактному контролю, P<0,05;

\*\* — отклонение достоверно по отношению к контрольной патологии, P<0,05.

Исследуемый препарат ТЭКО и препарат сравнения силибор способствуют восстановлению трофических процессов печени животных на фоне тетрахлорметанового гепатита, о чем свидетельствует 100% выживаемость и снижение массового коэффициента печени в 1,4 раза.

Острый гепатит характеризуется синдромом цитолиза: в сыворотке крови достоверное, в отношении интактного контроля, повышение активности ферментов АлАТ и АсАТ в 2,5-2 раза, соответственно, что свидетельствует о нарушении структуры мембран гепатоцитов (табл.2).

Таблица 2

### ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ЦИТОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА (N=7)

Показатель	Условия опыта			
	Интактный контроль	Контрольная патология	ТЭКО, 50 мг/кг	Силибор, 50 мг/кг
АлАТ, ммоль/ч·л	0,45±0,18	1,86±0,31*	0,69±0,52**	0,71±0,44**
АсАТ, ммоль/ч·л	2,43±0,26	9,11±0,31*	3,06±0,28**	4,15±0,54**

#### Примечание:

\* — отклонение достоверно по отношению к интактному контролю, P<0,05;

\*\* — отклонение достоверно по отношению к контрольной патологии, P<0,05.

Под влиянием ТЭКО и силибора достоверно снизился синдром цитолиза, о чем свидетельствует уменьшение концентрации цитолити-

ческих ферментов в сыворотке крови АлАТ в 2,7 и в 1,2 раза; АсАТ в 2,9 и 2,2 раза, соответственно.

В группе контрольной патологии наблюдается снижение активности антиоксидантной системы (АОС), о чем свидетельствует уменьшение уровня восстановленного глутатиона в гомогенате печени в 1,6 раза, активация процессов переки-

сного окисления (ПОЛ), которое характеризуется достоверным повышением ТБК-реактантов (конечных продуктов окисления липидов) в 1,5 раза по сравнению с группой интактного контроля (табл. 3).

Таблиця 3

**ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ПОЛ-АОС В ГОМОГЕНАТЕ ПЕЧЕНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ТЕТРАХЛОРЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА (N=7)**

Условия эксперимента	Интактные животные	Контрольная патология	патология + ТЭКО 50мг/кг	патология + силибор 50мг/кг
В сыворотке крови				
ТБК-реактанты	1,12±0,02	2,88±0,13*	1,20±0,05**	1,89±0,06
ВГ, усл. ед.	28,63±2,37	9,45±1,04*	26,98±3,17**	20,51±1,48
В гомогенате печени				
ТБК-реактанты	75,20±4,21	166,44±4,61*	81,72±2,26**	98,64±3,82**
ДК, мкмоль/г	9,19±0,54	20,18±0,55*	10,65±0,49**	13,72±0,48**
ВГ, усл. ед.	75,98±3,45	24,88±1,63*	59,15±2,56**	56,49±3,05**

Примечание:

\* — отклонение достоверно по отношению к интактному контролю, P<0,05.

\*\* — отклонение достоверно по отношению к контрольной патологии, P<0,05.

Введение препаратов ТЭКО и силибора опытным животным в лечебно-профилактическом режиме способствовало восстановлению биохимических и функциональных показателей печени, о чем говорит достоверное снижение в гомогенате печени крыс промежуточных продуктов ПОЛ ДК в 1,4 и 1,3 раза и конечных продуктов ПОЛ ТБК-реактантов в 1,6 и 1,7 раз, соответственно. Исследуемые препараты ТЭКО и силибор способствуют восстановлению функции АОС, о чем говорит повышение концентрации ВГ в гомогенате печени в 1,5 и 1,2 раза и в сыворотке крови в 2,7 и 1,9 раза, соответственно.

Результаты биохимических исследований показали, что на фоне применения ТЭКО наблюдается снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления, о чем свидетельствует уменьшение уровня ДК в гомогенате печени, снижение уровня ТБК-реактантов в гомогенате и сыворотке крови и повышения уровня ВГ.

Полифенольный комплекс препарата ТЭКО при взаимодействии со свободными радикалами ксенобиотиков способен образовывать малоактивные вещества, которые ограничивают на разных уровнях процессы ПОЛ и этим лимитируют не только процессы СРО, но и замедляют каскад цитолитических процессов [3,8].

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что ТЭКО в дозе 50 мг/кг, также как и препарат сравнения силибор в дозе 50 мг/кг, про-

являет цитопротекторное действие, обусловленное антицитолитическими, антиоксидантными, мембраностабилизирующими и противовоспалительными свойствами. Сравнительная эффективность антиоксидантного действия препаратов, можно сказать, что препарат ТЭКО обладает более выраженным восстанавливающим и регулирующим действием на печень, по сравнению с силибором, что позволяет рассматривать его как перспективный гепатопротекторный препарат.

#### ВЫВОДЫ

Установлена выраженная гепатопротекторная активность препарата ТЭКО, которая реализуется за счет антиоксидантных, антицитолитических и мембраностабилизирующих свойств полифенольного комплекса экстракта. Это сопровождается улучшением функциональной активности гепатоцитов, уменьшением выраженности цитодеструктивных процессов, торможением процессов перекисного окисления липидов и восстановлением антиоксидантной защиты организма животных.

Препарат ТЭКО по гепатопротекторной и антиоксидантной активности превышает препарат сравнения силибор.

Экспериментальные данные показали, что таблетки из экстракта коры осины являются перспективным гепатопротекторным средством, которые можно рекомендовать для профилактики и лечения острого токсического гепатита.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анас Фаттал, Деркач Н.В., Малоштан Л.М. Анальгетическая активность таблеток коры осины на модели горячей пластины / «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. Тези доповідей. — Харків -2012 том II — С.356.
2. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. — К.: Наукова думка, 1976. — 260 с.
3. Біофлавоноїди: спектр дії / Н.О.Горчакова, В.А.Туманов, І.С.Чекман, О.В.Стефанов та ін. // Фітотерапія. Часопис. — 2003. — № 1-2. — С. 10-13.
4. Бобырев В.Н. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей — основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами / В.Н.Бобырев, В.Ф.Почеряева, С.Г.Стародубцев // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1994. — № 1. — С. 47-54.
5. Бородіна Н.В. Фармакогносичне дослідження рослин роду тополя : автореф. дис. на здобуття наук. Ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Н.В. Бородіна. — К.; 2007. 21 с.
6. Бородіна Н.В. Кількісне визначення фенольних сполук *Popula tremula* L. / Н.В. Бородіна, В.М. Ковальов // Фармаком. — 2004. — №1. — С.75-78.
7. Деркач Н.В. Протизапальна активність водного екстракту з кори осики : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 14.03.05. «Фармакологія» / Н.В. Деркач. — К., 2006. — 20 с.
8. Дубинская В.А. Влияние природных веществ растительного происхождения на активность ферментов антиоксидантной защиты / В.А. Дубинская, М.Ф. Микеева, В.К. Камир // Биоантиоксидант: Международный симпозиум в рамках международной выставки «Медицина и охрана здоровья. Медтехника и аптека», Тюмень, 16-19 сентября. — Тюмень. — 1997. — С.49-50.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
10. Доркина Е.Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений / Е.Г. Доркина / Эксперим. и клинич. Фармакология. — 2004. — Т. 67, № 6. — С. 41-45.
11. Патент на корисну модель № 70513, Україна. МПК А 61/К 36/00. Лікарська форма на основі кори осики/ О.І. Онишків, Т.А. Грошовий, С.В. Ковальов, Н.В. Бородіна, Н.В. Деркач, Л.М.Малоштан — у 2011 15380, заявл. 26.12.2011. Опубл. 11.06. 2012. — Бюл. №11.
12. Патент на корисну модель № 70554, Україна. МПК А 61 К 36/00, А 61 К 31/00. Таблетований противиразковий засіб / О.І. Онишків, Т.А. Грошовий, С.В. Ковальов, Н.В. Бородіна, Н.В. Деркач, Л.М.Малоштан — у 2012 02204. Заявл. 24.02.2012; Опубл. 11.06.2012. — Бюл. №11.
13. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. — М.: Медицина, 1977. — С. 63-68.
14. Талыкова, Н.М. Фармакотехнологическое исследование коры осины обыкновенной: Автореф. дисс....канд. фармац. наук.- Барнаул,1996.- 25с.

УДК: 615.32:582.71.7:615.451.16:616.36-002

Анас Фаттал, Л. М. Малоштан, Н. В. Деркач  
Національний фармацевтичний університет

**ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ТАБЛЕТОК З ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ**

Проведені дослідження по вивченню гепатопротекторної та антиоксидантної активності таблеток з екстракту коры осики. Встановлено виражена ефективність препарату на моделі експериментального токсичного гепатиту у щурів, викликаного тетрахлорметаном. Досліджуємий препарат —таблетки з коры осики — по гепатопротекторній та антиоксидантній активності не поступається відомому препарату сілібору. Наведені результати свідчать про перспективність використання таблеток з коры осики при гострому токсичному гепатиті.

**Ключові слова:** таблетки з екстракту коры осики, гепатопротекторна активність, перекисне окислення липідів.

UDC: 615.32:582.71.7:615.451.16:616.36-002

Anas Fattal, L. N. Maloshtan, N. V. Derkach

National University of Pharmacy

## HEPATOPROTECTIVE AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF PILLS FROM THE ASPEN BARK

## EXTRACT

Study of the hepatoprotective and antioxidant activity of the pills with aspen bark extract was conducted. Marked efficacy of the drug in experimental model of hepatotoxicity in rats, which induced by carbon tetrachloride, was set. The studied drug — pills from the aspen bark extract — has hepatoprotective and antioxidant activities the same as the famous drug «Silibor». These results suggest to use the tablets with the aspen bark extract in acute toxic hepatitis.

**Key words:** pills from the aspen bark extract, hepatoprotective activity, lipid peroxidation.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельнікова, 12,  
кафедра фізіології та анатомії НФаУ

Надійшла до редакції:

17.06.2013 р.

УДК 616.61-008-099-092.9:546.48-38

М. В. ДІКАЛ

Буковинський державний медичний університет

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ХЛОРИДУ КАДМІЮ.

На 30 білих нелінійних щурах-самцях із токсичним отруєнням хлоридом кадмію ( $CdCl_2$ ) досліджено зміни функціонального стану нирок. Встановлено, що на фоні інтоксикації знижувався добовий діурез, підвищувалася концентрація та екскреція іонів калію. Спостерігалась ретенційна азотемія та знижувалась швидкість клубочкової фільтрації порівняно з контролем. Уведення екзогенного мелатоніну призводило до корекції досліджуваних показників, наближаючи їх до значень контролю.

**Ключові слова:** щури, функціональний стан нирок,  $CdCl_2$ , мелатонін.

## ВСТУП

Беручи до уваги, що з кожним роком зростає забруднення довкілля солями важких металів, в тому числі й кадмієм, який виявляють у підвищених концентраціях не тільки в компонентах навколишнього середовища, а й у кормах і деяких продуктах харчування [1,6]. Надходження кадмію до організму людини і тварин призводить до акумулювання катіонів металу в клітинах тканин і органів, що з часом проявляється порушенням їхньої функціональної активності [7,8]. Однією з ланок у механізмах дії хлориду кадмію є стимуляція вільнорадикальних процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), що призводить до порушення функцій проксимальних каналців нефрону, з наступним розвитком клітинної патології [2,3,9]. А мелатонін — найбільш сильний і універсальний ендогенний антиоксидант, присутній в усіх клітинних структурах, включаючи ядро. Його вважають ефективним перехоплювачем і нейтралізатором вільних радикалів — -ОН, -ООН,  $O^{\cdot-}$ , NO $\cdot$ , ONOO $\cdot$ , які володіють вираженою нефротоксичною дією. Також мелатонін стимулює активність антиоксидантних ферментів — глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази, супероксиддисмутази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Тому проблема профілактики і корекції кадмієвої інтоксикації є актуальною [10,11].

## МЕТА

З'ясувати вплив мелатоніну на функціональний стан нирок щурів за умов токсичної дії хлориду кадмію.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди проведені на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16–0,20 кг, яким вводили  $CdCl_2$  внутрішньом'язово в дозі 2.5 мг/кг одноразово. Екзогенний мелатонін вводили через 6 годин в дозі 5 мг/кг одноразово.

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного навантаження. Щурам внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда вводять водопровідну воду підігріту до температури 37°C в кількості 5% від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінюють в мл/2 год/100 г чи кг маси тіла. Після водного навантаження з метою отримання плазми проводимо етаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, кров збирають у пробірки з гепарином. Швидкість клубочкової фільтрації ( $C_{cr}$ ) оцінюють за кліренсом ендогенного креатиніну, яку розраховують за формулою

$$C_{cr} = U_{cr} \cdot \frac{V}{P_{cr}}$$

де  $U_{cr}$  і  $P_{cr}$  — концентрації креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно.

Відносну реабсорбцію води ( $RH_2O\%$ ) розраховували за формулою:

$$RH_2O\% = \frac{C_{cr} - V}{C_{cr}} \cdot 100\%$$

Екскрецію іонів калію ( $EFK^+$ ) оцінюють за формулою:

$$EFK^+ = V \cdot UK^+$$

де,  $UK^+$ , — концентрації іонів натрію, калію в сечі.