

УДК 615.244:615.322:616.36:616.36-002.2

О. В. ГЕРУШ<sup>1</sup>, Л. В. ЯКОВЛЄВА<sup>2</sup>, Т. С. САХАРОВА<sup>2</sup><sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет

## ДО МЕХАНІЗМУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НОВИХ ФІТОКОМПОЗИЦІЙ

*За наведеними у роботі результатами встановлено, що в умовах окисного стресу, викликаного тетра-хлорометаном, оригінальні фітокомпозиції гранули «Гепатропін» та «Полігербагастрин» і референсний препарат «Силібор 35» чинять потужну антиоксидантну дію, за вираженістю якої передре «Гепатропін». Фітокомпозиція «Гепатропін» має перевагу над гранулами «Полігербагастрин» та препаратом порівняння «Силібор 35» за здатністю інгібувати процеси ПОЛ – у 1,2 та в 1,3 рази відповідно, а за здатністю відновлювати АОЗ та функціональну активність антиоксидантної системи – у 1,5 та 1,3 рази відповідно. Отримані дані засвідчують наявність у механізмі гепатозахисної дії нових фітокомпозицій «Гепатропін» та «Полігербагастрин» антиоксидантних властивостей, які обумовлюються складом біологічно активних речовин вихідної рослинної сировини. У роботі експериментально обґрунтована доцільність подальшого фармакологічного вивчення нових фітокомпозицій у вигляді гранул «Гепатропін» та «Полігербагастрин» як потенційних гепатотропних засобів з гепатопротекторними властивостями, збагачених потужним антиоксидантним потенціалом.*

*Ключові слова:* окисний метаболізм; окисний стрес; гранули «Гепатропін»; гранули «Полігербагастрин»; тетрахлорометановий гепатит; антиоксидантна дія

### ВСТУП

Відомо, що серед лікарських засобів, які використовуються для лікування захворювань печінки, окреме місце посідає група гепатотропних засобів з гепатопротекторними властивостями. Ці препарати зумовлюють вибірковий вплив на печінку, спрямований на відновлення метаболізму печінкових клітин, підвищення стійкості до пошкоджувальних впливів екзогенних або ендогенних чинників, стимуляцію репаративних і регенераційних процесів в органі [6, 8, 10, 11], одним з механізмів якого є дія на окисний метаболізм. Розвиток сучасних уявлень про загальнобіологічний характер зрушень окисного метаболізму ґрунтується на встановленні чільної ролі аномального процесу вільнорадикального окиснення (ВРО), в ініціації якого провідне місце посідає надмірне утворення реактивних метаболітів кисню. Провокація надлишкового утворення АФК на тлі передуючого або динамічного виснаження систем фізіологічного антиоксидантного захисту (АОЗ) спричиняє інтенсифікацію реакцій, що супроводжуються деградацією функціональних біомакромолекул: структурних та транспортних ліпопротеїнів, білків, полісахаридів, нуклеїнових кислот тощо та загибеллю клітини. Можливості корекції підвищеного рівня ВРО

як неспецифічної відповіді організму на хворобу створюють умови для пошуку та створення нових гепатопротекторів з антиоксидантними властивостями.

На кафедрі заводської технології ліків НФаУ доц. С. В. Спіридоновим розроблені нові фітокомплекси у вигляді гранул – «Гепатропін» та «Полігербагастрин», представлені композиційним поєднанням порошків декількох рослин. До складу першого введені нативні порошки квіток нагідків, коріння солодки, коріння і кореневища валеріани, квіток ромашки, насіння гіркокаштану, листя кропиви, плоди шипшини, висівки пшеничні, до складу другого – нативні порошки квіток цмину, кукурудзяних стовпчиків, трави хвоща, трави споришу, насіння гіркокаштану, коріння солодки і пшеничні висівки. Склад препаратів був обраний згідно з результатами літературного пошуку про гепатопротекторні властивості рослинної сировини з різних видів рослин.

Мета роботи – виявити наявність антиоксидантного компонента в механізмі гепатопротекторної дії нових фітокомпозицій гранул «Гепатропін» та «Полігербагастрин».

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети роботи було обрано модель окисного стресу в умовах тетрахлорометанового гепатиту у щурів, при відтворенні якого реалізується

**ВПЛИВ ГРАНУЛ «ГЕПАТРОПІН» І «ПОЛІГЕРБАГАСТРИН» ТА ПРЕПАРАТУ ПОРІВНЯННЯ «СИЛІБОР 35» НА ПОКАЗНИКИ ПОЛ/АОЗ В ГОМОГЕНАТІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ В УМОВАХ ОКИСНОГО ТЕТРАХЛОРОМЕТАНОВОГО СТРЕСУ ПЕЧІНКИ, n = 8**

Показник	Умови досліджу				
	Негативний контроль	Гострий тетрахлорометановий гепатит			
		позитивний контроль	гранули «Гепатропін» 900 мг/кг	гранули «Полігербагастрин» 900 мг/кг	таблетки «Силібор 35» 35 мг/кг
ДК, мкмоль/г	5,48 ± 0,45	16,05 ± 0,49*	5,54 ± 0,37**	6,76 ± 0,30**	5,60 ± 0,34**
ТБК-АР, ммоль/г	56,25 ± 1,87	78,85 ± 4,54*	29,98 ± 1,45*/**	35,26 ± 1,55*/**	37,66 ± 2,70*/**
ВГ, умов. од.	19,24 ± 0,74	11,80 ± 2,24*	38,93 ± 2,24*/**/♠	26,98 ± 0,72*/**	29,62 ± 1,12*/**/♠

Примітка:

- \* – відхилення показника вірогідне стосовно групи негативного контролю,  $p \leq 0,05$ ;
- \*\* – відхилення показника вірогідне стосовно групи позитивного контролю,  $p \leq 0,05$ ;
- # – відхилення показника вірогідне стосовно гранул «Гепатропін»,  $p \leq 0,05$ ;
- & – відхилення показника вірогідне стосовно гранул «Полігербагастрин»,  $p \leq 0,05$ ;
- n – кількість тварин у групі.

потужний мембранотоксичний потенціал  $CCl_4$  за рахунок інтенсифікації процесів ПОЛ та виснаження систем антиоксидантного захисту (АОЗ) [2, 6, 8]. Як препарат порівняння обрано лікарський засіб рослинного походження силімаринвмісний гепатопротектор «Силібор 35» (таблетки, 35 мг) виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», який є аналогом за дією.

В експерименті на моделі окисного стресу в умовах гострого тетрахлорометанового гепатиту використали 40 білих статевозрілих безпородних щурів самців масою 180-220 г, яких було розподілено на 5 груп по 8 особин у кожній: 1 – негативний контроль (НК) (інтактні тварини); 2 – позитивний контроль (ПК) (контрольна патологія – неліквований гепатит); 3 – щури, яким на тлі окисного стресу вводили гранули «Гепатропін» у дозі 900 мг/кг; 4 – щури, яким на тлі окисного стресу вводили гранули «Полігербагастрин» у дозі 900 мг/кг; 5 – щури, яким на тлі окисного стресу вводили таблетки «Силібор 35» в дозі 35 мг/кг. Окисний стрес у щурів 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, 4-ї та 5-ї груп внутрішньошлунково вводили нові фітокомпозиції і референтний препарат у вигляді суспензії, відповідно, у вищезазначених дозах 1 раз на добу впродовж одного місяця до та на тлі введення мембранотоксину. Евтаназію тварин здійснювали на 5 добу експерименту декапітацією під наркозом. В день виведення з експерименту після визначення маси тіла тварин наркотизували, декапітували та брали частку печінки для отримання гомогенату та подальшої біохімічної оцінки маркерних показників окисного стресу: визначення рівня в гомогенаті печінки первинних та вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів дієнових кон'югатів та ТБК-активних ре-

човин (ТБК-АР) відповідно, та відновленого глутатіону (ВГ), що характеризує стан АОЗ організму тварин [1]. Результати оброблені статистично згідно з сучасними вимогами [1] та надані в таблиці.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані засвідчують, що тетрахлорометан спричиняє у тварин групи позитивного контролю зрушення показників, які ілюструють картину «окисного стресу». Це проявилось достовірним відносно групи негативного контролю зростанням вмісту в гомогенаті печінки первинних та вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів ДК та ТБК-АР у 2,9 та 1,4 рази відповідно (таблиця), та зниженням рівня ВГ у гомогенаті печінки в 1,6 рази. Виявлені зміни характеризують розбалансованість процесів ПОЛ/АОЗ, а саме інтенсифікацію ПОЛ і виснаження неферментативної ланки первинного антиоксидантного захисту організму тварин (таблиця).

Профілактично-лікувальне введення щурам нових фітокомпозицій «Гепатропін» та «Полігербагастрин» у дозі 900 мг/кг та препарату порівняння «Силібор 35» у дозі 35 мг/кг сприяло нормалізації досліджуваних показників та усуненню ознак окислятивного стресу (таблиця). Нові фітокомпозиції та препарат порівняння інгібували процеси ПОЛ, що віддзеркалилось достовірним відносно групи позитивного контролю зниженням до інтактного рівня первинних продуктів ПОЛ ДК у 2,3-2,9 рази та достовірно нижче за негативний контроль рівня вторинних продуктів ПОЛ ТБК-АР у 2-2,6 рази (таблиця). Під впливом нових фітокомпозицій та препарату порівняння спостерігали достовірне відносно групи позитивного контролю зростання рівня в гомогенаті печінки ВГ у 2,5-3,3 рази, яке є достовірно вищим за негативний контроль у 1,4-2,0 рази (таблиця). Це свідчить про те, що вивчені об'єкти здатні стимулювати АОЗ та функціональну активність антиоксидантної системи тварин.

Порівняльний аналіз антиоксидантної дії нових фітокомпозицій гранул «Гепатропін» та «Полігербагастрин» і препарату порівняння «Силібор 35» показав, що за вираженістю антиоксидантних властивостей з цих об'єктів передує фітокомпозиція «Гепатропін». Антиоксидантна активність гранул «Полігербагастрин» знаходиться на рівні антиоксидантного ефекту препарату порівняння «Силібор 35». Так, гранули «Гепатропін» на рівні препарату порівняння та недостовірно у 1,2 рази краще за «Полігербагастрин» чинять пригнічувальний вплив на початковий етап ПОЛ, що підтверджується рівнем ДК в гомогенаті печінки (таблиця). Фітокомпозиція «Гепатропін» має перевагу над гранулами «Полігербагастрин» та препаратом порівняння «Силібор 35» у 1,2 та в 1,3 рази відповідно за здатністю інгібувати прикінцевий етап ПОЛ, про що свідчить вміст в гомогенаті печінки ТБК-активних речовин (таблиця). За здатністю відновлювати АОЗ, зокрема функціональну активність глутатионової антиоксидантної системи, фітокомпозиція «Гепатропін» має достовірну перевагу над гранулами «Полігербагастрин» та препаратом порівняння «Силібор 35» у 1,5 та 1,3 рази відповідно (таблиця).

Перевага гранул «Гепатропін» над референтним препаратом «Силібор 35» пояснюється більшим розмаїттям, а над гранулами «Полігербагастрин» – різним складом біологічно активних речовин, які входять до складу вивчених об'єктів. В обох фітокомпозиціях присутні пшеничні висівки, яким поряд з харчовою (поживною) цінністю властивий пребіотичний ефект, важливий в умовах печінкової патології. Симптоматична група сильнодіючих лікарських рослин представлена в фітокомпозиції «Гепатропін» календулою, солодкою, валеріаною, ромашкою і гіркокаштаном, що більшою мірою обумовлює метаболітотропні ефекти поряд з пригніченням ПОЛ. За складом гранули «Гепатропін» відзначаються більш високим, ніж у гранулах «Полігербагастрин» та препараті порівняння «Силібор 35» вмістом поліфенольних сполук – флавоноїдів, дубильних речовин, оксикоричних кислот тощо, які забезпечують більш виражену антиоксидантну дію. Разом з тим склад гранул «Полігербагастрин», який представлений цмином, кукурудзяними стовпчиками, хвощем, споришем, солодкою та гіркокаштаном, більшою мірою зорієнтований на нормалізацію зовнішньосекреторної функції печінки та усунення явищ холестазу запального генезу на тлі активації ПОЛ.

#### ВИСНОВКИ

1. За умов відтворення окисного стресу, викликаного тетрахлорометаном, оригінальні фітокомпозиції гранули «Гепатропін» та «Полігербагастрин» і референтний препарат «Силібор 35» чинять антиоксидантну дію, за вираженістю якої фітокомпозиція «Гепатропін» дещо переважає інші досліджені об'єкти.

2. Фітокомпозиція «Гепатропін» має перевагу над гранулами «Полігербагастрин» та препаратом порівняння «Силібор 35» за здатністю інгібувати процеси ПОЛ у 1,2 та в 1,3 рази відповідно, а за здатністю відновлювати АОЗ та функціональну активність антиоксидантної системи – в 1,5 та 1,3 рази відповідно.
3. Антиоксидантна дія нових фітокомпозицій «Гепатропін» та «Полігербагастрин» в умовах окисного стресу, викликаного тетрахлорометаном, обумовлена складом біологічно активних речовин нативних порошків вихідної рослинної сировини, а саме вмістом поліфенольних сполук – флавоноїдів, дубильних речовин, оксикоричних кислот тощо, за вмістом яких передує фітокомпозиція «Гепатропін».

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Попович В. П., Громовик Б. П., Сятиня В. А. Гепатопротекторний потенціал рослин: [монографія]. – К.: Інтерсервіс, 2012. – 188 с.
3. Ткач С. М. Перспективи розвитку гепатології в найближчому і недалекому майбутньому // Здоров'я України. – 2012. – № 3 (25). – С. 10-11.
4. Харченко Н. В. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії / [Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, С. І. Чекман та ін.] // Здоров'я України. – 2013. – № 1 (27). – С. 28-29.
5. Чернявський В. В. Гепатопротектори в реаліях доказательної медицини і клінічної практики / В. В. Чернявський, А. К. Сизенко // Здоров'я України. – 2013. – № 17(318). – С. 52-53.
6. Andrițoiu C. V. Effect of apitherapy products against carbon tetrachloride-induced toxicity in Wistar rats / [C. V. Andrițoiu, V. Andrițoiu, M. Cuciureanu et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2014. – Vol. 55 (3). – P. 835-847.
7. Arias I. M. Liver function from Y to Z / I. M. Arias // J. Clin. Investig. – 2012. – Vol. 122. – P. 2763-2764.
8. Christina A. J. Inhibition of CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis by Piper longum Linn / [A. J. Christina, G. R. Saraswathy, S. J. Robert et al.] // Phytomedicine. – 2006. – Vol. 13, № 5. – P. 196-198.
9. El Kamary S. S. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis / [S. S. El Kamary, M. D. Shardell, M. Abdel Hamid et al.] // Phytomedicine. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 391-400.
10. Gharagozloo M. Combined therapy of silymarin and desferrioxamine in patients with beta-thalassemia major: a randomized double-blind clinical trial /

[M. Gharagozloo, B. Moayedi, M. Zakerinia et al.] // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 23 (3). – P. 359-365.

11. Schwenger K. J. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease / K. J. Schwenger, J. P. Allard // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 1712-1723.

#### УДК 615.244: 615.322: 616.36: 616.36-002.2

О. В. Геруш, Л. В. Яковлева, Т. С. Сахарова

#### К МЕХАНИЗМУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ

Анализ приведенных в работе результатов позволил установить, что в условиях окислительного стресса, вызванного тетрахлорметаном, оригинальные фитоконпозиции гранулы «Гепатропин» и «Полигербагастрин» и референсный препарат «Силибор 35» оказывают мощное антиоксидантное действие, по выраженности которого лидирует «Гепатропин». Фитоконпозиция «Гепатропин» имеет преимущество над гранулами «Полигербагастрин» и препаратом сравнения «Силибор 35» по способности ингибировать процессы ПОЛ – в 1,2 и в 1,3 раза соответственно, а по способности восстанавливать АОЗ и функциональную активность антиоксидантной системы – в 1,5 и 1,3 раза соответственно. Полученные данные свидетельствуют о наличии в механизме гепатозащитного действия новых фитоконпозиций «Гепатропин» и «Полигербагастрин» антиоксидантных свойств, которые обусловлены составом биологически активных веществ исходного растительного сырья. В работе экспериментально обоснована целесообразность дальнейшего фармакологического изучения новых фитоконпозиций в виде гранул «Гепатропин» и «Полигербагастрин» как потенциальных гепатотропных средств с гепатопротекторными свойствами, обогащенные мощным антиоксидантным потенциалом.

**Ключевые слова:** окислительный метаболизм; окислительный стресс; гранулы «Гепатропин»; гранулы «Полигербагастрин»; тетрахлорметановый гепатит; антиоксидантное действие

#### UDC 615.244: 615.322: 616.36: 616.36-002.2

O. V. Gerush, L. V. Iakovlieva, T. S. Sakharova

#### TO THE MECHANISM OF ACTION OF NEW HEPATOPROTECTIVE PHYTOCOMPOSITIONS

In this work in acute carbon tetrachloride-induced oxidative stress original phytocompositions granules "Gepatropin" and "Poligerbagastrin" and the reference drug "Silibor 35" have a powerful antioxidant effect, according to which leader "Gepatropin". Phytocomposition "Gepatropin" has an advantage over granules "Poligerbagastrin" and comparing drug "Silibor 35" for its ability to inhibit lipid peroxidation processes – 1.2 and 1.3 times, respectively, and for the ability to restore the AOP and the functional activity of the antioxidant system – 1.5 and 1.3 times respectively. The findings suggest that the presence of the mechanism of action of new hepatoprotective phytocompositions "Gepatropin" and "Poligerbagastrin" antioxidant properties, which are due to the composition of biologically active substances of the original plant material. In this article we experimentally proved the feasibility of further pharmacological study of new phytocompositions granules "Gepatropin" and "Poligerbagastrin" as a potential hepatotropic drug with hepatoprotective properties, which are enriched with powerful antioxidant potential.

**Key words:** oxidative metabolism; oxidative stress; granules "Gepatropin"; granules "Poligerbagastrin"; carbon tetrachloride-induced oxidative stress; antioxidant action

Адреса для листування:  
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції  
29.05.2015 р.