

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОЗАХИСНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З БРУНЬОК ОБЛІПИХИ КРУШИНОПОДІБНОЇ НА МОДЕЛІ ТЕТРАЦИКЛІНОВОГО ГЕПАТИТУ

В експерименті на тваринах з модельованим медикаментозним гепатитом встановлено гепатозахисні властивості густого екстракту з бруньок обліпики крушиноподібної, що підтверджується зниженням в ураженому організмі вмісту ТБК-активних продуктів, активності аланінамінотрансферази та лужної фосфатази, покращенням жовчовидільної та детоксикуючої функцій печінки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бруньки обліпики, густий екстракт, тетрацикліновий гепатит, гепатозахисні властивості.

ВСТУП. З кожним роком у світі фармацевтичні компанії виробляють нові лікарські засоби, які активно з'являються в аптечних мережах та неконтрольовано використовуються пацієнтами. Значна частина серед таких засобів належить антибіотикам, які токсично діють на організм у цілому та на печінку зокрема, в результаті чого порушуються структура та функція гепатоцитів [7, 8]. Зустрічаються літературні дані, які свідчать, що частота побічних реакцій при застосуванні тетрациклінів становить 7–30 % [11].

Для лікування медикаментозних і токсичних уражень печінки використовують різні гепатопротектори та антиоксиданти як синтетичного, так і рослинного походження [4].

Пошук нової лікарської рослинної сировини, БАР якої проявляли б позитивний вплив на організм за умов токсичного гепатиту, є актуальним питанням медицини та фармації. Однією з перспективних рослин у цьому напрямку є обліпики крушиноподібна, зокрема чоловічі бруньки *Hippophae rhamnoides* L. та густий екстракт на їх основі.

Метою даної роботи було дослідити гепатозахисні властивості густого екстракту з чоловічих бруньок обліпики на моделі гострого тетрациклінового гепатиту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Медикаментозний гепатит викликали шляхом введення тетрацикліну в дозі 0,5 г/кг протягом 5 днів та досліджували біохімічні показники через три доби після останнього введення тетрацикліну [5].

© В. П. Пида, 2013.

Досліджували гомогенат печінки та сироватку крові.

Усі експерименти на тваринах проводили згідно з Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках [6].

Тварин було поділено на такі групи: 1-ша – інтактні щури; 2-га – тварини, отруєні тетрацикліном (контрольна група); 3-тя – уражені тварини, яким щоденно протягом 4-х днів вводили густий екстракт з чоловічих бруньок обліпики крушиноподібної в дозі 100 мг/кг; 4-та – уражені тварини, яким щоденно протягом 4-х днів після моделювання тетрациклінового гепатиту для корекції порушень вводили препарат порівняння “Силібор” у дозі 50 мг/кг маси тварин. Для оцінки гепатопротекторних властивостей досліджуваної лікарської форми у піддослідних тварин вивчали вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [10], активність лужної фосфатази [1] та аланінамінотрансферази (АлАТ) [13].

На моделі медикаментозного тетрациклінового гепатиту вивчали жовчовидільну функцію печінки після застосування густого екстракту з бруньок обліпики. Через 24 год після останнього введення тетрацикліну і досліджуваних препаратів тварин наркотизували 1 % розчином тіопенталу [2], проводили операцію та канюлювали жовчну протоку. Секретовану жовч збирали протягом 3-х год [9].

Стан монооксигеназної системи печінки визначали за тривалістю гексеналового сну, гексенал вводили тваринам у дозі 60 мг/кг маси тіла [3, 12].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як видно з таблиці 1, введення тетрацикліну в організм щурів призвело до зростання вмісту ТБК-АП як у сироватці крові, так і в печінці ($p < 0,05$) – у 2,1 та 2,6 раза відповідно.

Після введення густого екстракту з чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної вміст ТБК-АП у сироватці крові щурів знизився на 90 %, а в печінці уражених тварин – на 29 %. Достовірні зміни відмічено у всі терміни дослідження даного показника ($p_1 < 0,05$). Після введення силібору відмічали достовірне зниження ТБК-АП протягом усього періоду дослідження як у сироватці крові, так і в печінці уражених тварин. Більш ефективним було застосування екстракту з бруньок обліпихи.

Ураження тварин високими дозами тетрацикліну призводило до зростання активності АлАТ у сироватці крові та печінці в 2,8 й 1,4 раза відповідно (табл. 1).

Відмічене зростання активності даного ферменту в сироватці крові значно перевищувало його активність у печінці. Можливо, це пов'язано з токсичним впливом тетрацикліну саме на печінку.

Після введення екстракту з чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної активність АлАТ у сироватці крові уражених тварин знизилася на 90 %, а в печінці – на 28 % на 4-ту добу експерименту. Достовірні зміни відмічено в обидвох біологічних субстратах ($p_1 < 0,05$). Введення силібору призвело до зниження активності АлАТ як у сироватці, так і в печінці, але екстракт з бруньок обліпихи проявив більш ефективний вплив на даний показник.

Було вивчено активність лужної фосфатази у сироватці крові тварин, уражених тетрацикліном і лікованих густим екстрактом з бруньок обліпихи крушиноподібної та силібором. Від-

мічено, що введення тетрацикліну призвело до зростання активності лужної фосфатази в 1,4 раза порівняно зі здоровими щурами. Застосування густого екстракту та референс-препарату викликало зниження даного показника на 23 і 16 % відповідно (табл. 1).

Ураження організму тварин ксенобіотиками призводить до структурно-функціональних розладів печінки. Наступним нашим завданням було вивчити ефективність застосування екстракту з чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної при дослідженні жовчовидільної функції печінки. Як препарат порівняння використовували алохол (рослинний препарат, який проявляє жовчогінну активність). Результати дослідження об'єму та швидкості секреції жовчі наведено в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, введення тетрацикліну призвело до зменшення об'єму та швидкості секреції жовчі в уражених щурів відносно здорових в 1,5 раза відповідно. Застосування густого екстракту з чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної сприяло нормалізації функціональних показників печінки в піддослідних тварин, а саме на 43 % збільшився об'єм та на 38 % зросла швидкість секреції жовчі у піддослідних тварин відносно уражених. Алохол проявив дещо ефективніший вплив на процеси жовчовиділення в щурів.

Для вивчення знешкоджувальної функції печінки моделювали гексеналовий сон шляхом внутрішньочеревного введення 60 мг/кг гексеналу тваринам, ураженим тетрацикліном, та після введення екстракту з чоловічих бруньок обліпихи та силібору.

Зміни активності монооксигеназної системи реєстрували за тривалістю гексеналового сну в піддослідних тварин. Результати досліджень наведено в таблиці 3.

Таблиця 1 – Біохімічні показники у сироватці крові та печінці тварин за умов тетрациклінового гепатиту після використання екстракту з чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної ($M \pm m$; $n=6$)

Група тварин	Показник				
	АлАТ		Лужна фосфатаза	ТБК-АП	
	4-та доба		4-та доба	4-та доба	
	сироватка крові, мкмоль/л·год	печінка, мкмоль/кг·год	сироватка крові, ммоль/л·год	сироватка крові, мкмоль/л	печінка, мкмоль/кг
Інтактні	0,26±0,01	0,68±0,02	25,70±1,70	2,85±0,07	0,90±0,03
Уражені	0,72±0,03*	0,91±0,01*	36,45±1,66*	5,95±0,15*	2,35±0,08*
Ліковані екстрактом з обліпихи, 100 мг/кг	0,38±0,01**	0,71±0,01**	29,55±1,22	3,25±0,09**	1,35±0,04**
Ліковані силібором, 50 мг/кг	0,39±0,01**	0,72±0,01**	31,35±1,25	3,57±0,11**	1,45±0,05**

Примітки. У цій і наступній таблицях:

- 1) * (p) – достовірні зміни між інтактними та ураженими тваринами;
- 2) ** (p_1) – достовірні зміни між ураженими та лікованими тваринами.

Таблиця 2 – Дослідження впливу екстракту з чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної на процеси жовчоутворення на моделі ураження печінки тетрацикліном ($M \pm m$; $n=6$)

Показник	Інтактні	Уражені	Ліковані екстрактом	Ліковані алохолом
Об'єм жовчі, мл/100 г	0,80±0,07	0,52±0,04*	0,74±0,05**	0,82±0,07**
Швидкість секреції жовчі, мг/хв·100 ⁻¹	4,12±0,52	2,72±0,20*	3,75±0,31**	4,15±0,35**

Таблиця 3 – Тривалість гексеналового сну у тварин, уражених тетрацикліном, та після введення екстракту з чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної ($M \pm m$; $n=6$)

Показник	Інтактні тварини	Уражені тетрацикліном	Уражені+ліковані екстрактом, 100 мг/кг	Уражені+ліковані силібором, 50 мг/кг
Тривалість гексеналового сну, хв	32,0±2,3	47,5±2,7*	38,2±2,1**	39,4±1,9

Примітки:

- 1) * (p) – достовірні зміни між інтактними та ураженими тетрацикліном тваринами;
- 2) ** (p₁) – достовірні зміни між ураженими та лікованими екстрактом з обліпихи.

Результати проведених досліджень показали, що введення екстракту з чоловічих бруньок обліпихи сприяє відновленню активності монооксигеназ мікосомального ланцюга і підвищенню функціональної спроможності печінки у знешкодженні токсичних сполук, про що свідчить скорочення тривалості гексеналового сну у тварин, лікованих екстрактом з бруньок обліпихи, на 9 хв порівняно з ураженими щурами.

ВИСНОВКИ. На моделі гострого тетрациклінового гепатиту встановлено гепатопротек-

торні властивості густого екстракту з бруньок обліпихи крушиноподібної, що проявляється пригніченням процесів ліпопероксидації, стабілізацією проникності плазматичних мембран гепатоцитів, відновленням процесів жовчовиділення та підвищенням функціональної спроможності печінки у знешкодженні токсичних сполук. Це дозволяє використати досліджуваний екстракт для подальшого дослідження з метою створення на його основі нових гепатопротекторних засобів для лікування токсичних гепатитів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біологічна хімія : лабораторний практикум / [Я. І. Гонський, Н. П. Саяк, Л. М. Рубіна та ін.] ; за ред. Я. І. Гонського. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 288 с.
2. Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии / В. В. Гацура, Л. Н. Сернов. – М. : Медицина, 2000. – 325 с.
3. Гижларян М. С. Исследование функций печени методом "гексеналового сна" / М. С. Гижларян // Фармакология и токсикология. – 1976. – № 3. – С. 13–14.
4. Губский Ю. И. Коррекция химического поражения печени / Ю. И. Губский. – К. : Здоров'я, 1989. – 168 с.
5. Доклинические испытания лекарственных средств : методические рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.
6. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експерим. та клін. фізіологія та біохімія. – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.
7. Ивашкин В. Т. Алкогольно-вирусные заболевания печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская. – М. : Литтерра, 2007. – 160 с.
8. Калинин А. В. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. – М. : Миклош, 2007. – 602 с.
9. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / [В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др.] ; под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – С. 111,122, 179, 180.
10. Методы биохимических исследований / под ред. М. И. Прохоровой. – Л. : Издательство Ленинград. ун-та, 1982. – 272 с.
11. Посохова К. А. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія) : навч. посіб. / К. А. Посохова, О. П. Вікторов. – Тернопіль : ТДМУ, 2005. – 296 с.
12. Розанова В. Д. Детоксикация гексенала и индукция этого процесса у крыс, развивающихся при стрессовых воздействиях / В. Д. Розанова // Фармакол. и токсикол. – 1982. – № 4. – С. 126–127.
13. Reitman S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases / S. Reitman, S. Frankel // Am. J. Clin. Pathol. – 1957. – 28, №1. – P 28, 56–63.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОЗАЩИТНЫХ СВОЙСТВ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ПОЧЕК ОБЛЕПИХИ КРУШИНОВИДНОЙ НА МОДЕЛИ ТЕТРАЦИКЛИНОВОГО ГЕПАТИТА

Резюме

В эксперименте на животных с моделируемым медикаментозным гепатитом установлены гепатозащитные свойства густого экстракта из почек облепихи крушиновидной, что подтверждается снижением в пораженном организме содержания ТБК-активных продуктов, активности аланин-аминотрансферазы и щелочной фосфатазы, улучшением желчевыделительной и обезвреживающей функций печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: почки облепихи, густой экстракт, тетрациклиновый гепатит, гепатозащитные свойства.

V. P. Pyda
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

RESEARCH OF LIVERPROTECTIVE PROPERTIES OF THE THICK EXTRACT FROM BUDS OF SEA-BUCKTHORN ON A MODEL OF TETRACYCLINE HEPATITIS

Summary

In experiments on animals with simulated medication hepatitis there were established the liverprotective properties of thick extract of sea buckthorn, as evidenced by a decrease in the affected body content of TBA-active products, the activity of ALAT and alkaline phosphatase, improvement biliary and detoxifying the liver.

KEY WORDS: sea buckthorn buds, thick extract, tetracycline hepatitis, liverprotective properties.

Отримано 20.05.13

Адреса для листування: В. П. Пыда, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.