

## Висновки

1. Антиепілептична сполука AGB-31 характеризується відносно високою проникністю і біодоступністю в кров і меншою — у тканини мозку.

2. Проникнення і розподіл AGB-31 у мозок щурів відбувалося поступовим підвищенням концентрації з першим піком надходження на 60-й хвилині та другим, нижчим піком, — на 6-й годині після перорального введення.

3. Максимальна концентрація досліджуваної сполуки утримувалася в крові протягом перших 6 год, а в мозку — у перші 2 год після перорального введення з поступовим зменшенням до межі визначення в крові на 10-й годині, а в мозку — раніше, на 8-й годині.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Розробка, валідація та апробація методу кількісного визначення нової антиепілептичної сполуки AGB-31 у крові щурів методом високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) / В. М. Бобков, О. А. Єгоров, О. І. Барчина, О. О. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1 (20). – С. 56–63.*

2. *Варфоломеев С. Д. Биокинетика / С. Д. Варфоломеев, К. Г. Гуревич. – М. : ФАИР-ПРЕСС, 1999. – 720 с.*

3. *Гельман В. Я. Медицинская информатика : практикум / В. Я. Гельман. – СПб. : Питер, 2001. – 480 с.*

4. *Емельянова О. И. Исследование нейротропных эффектов соединения AGB 31 / О. И. Емельянова // Клінічна фармація. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 42–44.*

5. *Противосудорожная активность новых производных карбама-та / О. И. Емельянова, О. А. Ярош, Л. А. Громов [и др.] // Матер. докладов научн. семинара. Гурзуф, 24–*

26.05.2010. – Гурзуф, 2010. – С. 77–81.

6. *Ярош О. О. Біодоступність нової антиепілептичної сполуки AGB-31 при одноразовому пероральному введенні / О. О. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 2 (21). – С. 74–80.*

7. *Brodie M. J. Response to treatment in newly diagnosed epilepsy / M. J. Brodie, R. Mohanraj // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44, N 9. – P. 14–21.*

8. *Gaviraghi G. Pharmacokinetic Challenges in Lead Optimization / G. Gaviraghi, R. J. Barnaby, M. Pellegatti. – Verona, 2002. – 324 p.*

9. *Pharmacokinetic Optimization in Drug Research / B. Testa, H. Waterbeemd, G. Folkers, R. Guy. – Verlag Helvetica Chimica Acta. Zurich, 2001. – 655 p.*

10. *Wagner J. Time to reach steady state and prediction of steady state concentration for drugs obeying Michaelis–Menten elimination kinetics / J. Wagner // J. Pharmacokinet. Biopharm. – 1978. – Vol. 6. – P. 209–225.*

УДК 612.014.46-616.36-002-678.048-616.08+616.092.9

Т. А. Бухтіарова, Л. М. Шеремета

## ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІПОФЛАВОНУ ТА ДЕЯКИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, Івано-Франківський національний медичний університет

### Вступ

Хронічні токсичні гепатити, незалежно від етіологічного чинника (алкоголь, хімічні токсиканти тощо), супроводжуються ураженням мембран гепатоцитів і порушенням білково-синтетичної та детоксикуючої функцій печінки. У патогенезі токсичних гепатитів провідну роль відіграють цитоліз, активація перекисного окиснення ліпідів і процеси фібротизації печінкової тканини, порушення складу та функції мембран гепатоцитів [5]. Це пояснює необхідність введення у схеми лікування фосфоліпідних препаратів (що містять фосфати-

дилхолін), які впливають на всі етапи розвитку захворювання. Їх терапевтичний вплив зумовлений спектром активності есенціальних фосфоліпідів: відбудова цілісності мембран гепатоцитів, реставрація структури мембран, нормалізація їх метаболічного потенціалу, активація мембранних фосфоліпідзалежних ферментів, підвищення детоксикаційного екскреторного потенціалу, антифібротичні ефекти, метаболізм ліпідів у процесі синтезу ліпопротеїнів у печінці [2; 9].

Тіотріазолін має властивості майже «ідеального» гепатопротектора, тому що, крім гепатопротекторної, має ще анти-

оксидантну, протиішемічну, мембраностабілізуючу, імунomodуючу та протизапальну дію [3; 12]. Силібор — препарат рослинного походження, який містить у своєму складі флавоноїди, виділені з плодів *Silybum marianum* (розторопші плямистої): силікринин, силібінін, силідіанін. Препарат має гепатопротекторну дію завдяки мембраностабілізуючій та антиоксидантній активності флавоноїдів, інгібує перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), запобігаючи руйнуванню мембран клітин печінки, і нейтралізує в печінці вільні радикали. Флавоноїди розторопші сприяють прискоренню процесів регене-



рації гепатоцитів, перешкоджають проникненню через клітинні мембрани в клітини печінки гепатотоксичних речовин. Інгибуючи синтез простагландинів, флавоноїди розторопші надають м'якої протизапальної дії [6; 10; 11].

Альфа-токоферол є одним із найефективніших перехоплювачів активних форм кисню (АФК) у ліпідній фазі клітин. Застосовують його як протектор за патологічних станів, пов'язаних з активацією процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) [1; 4; 15].

Ліпофлавіон містить фосфатидилхолінові ліпосоми та кверцетин, і через ліпооксигеназний механізм його впливу здійснюються антиоксидантний, антирадикальний, протизапальний і детоксикуючий ефекти [9].

**Метою** даної роботи було визначення порівняльної гепатопротекторної ефективності ліпофлавіону й «еталонних» антиоксидантів за умов токсичних гепатитів.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Досліди проведені на 120 дорослих білих щурах-самцях лінії Вістар масою ( $250 \pm 15$ ) г [13; 14]. Етаноловий і тетрахлорметановий (ТХМ) гепатит моделювали за [7; 8]. Вивчали динаміку змін показників АлАТ, АсАТ, ДК, ТБК-АП, церулоплазміну (ЦП), каталази, лужної фосфатази (ЛФ) і порівнювали отримані дані, використовуючи поглиблений статистичний аналіз, а саме: порівняння двох середніх — t-тест, факторний аналіз визначення вкладу моделі гепатиту та препарату і їх взаємодії на досліджувані показники, дисперсійний аналіз.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

При застосуванні усіх названих препаратів у дозах, описаних у літературі, та ліпофлавіону в дозі 10 мг/кг спостерігали

позитивну динаміку у відновленні балансу системи антиоксидантного захисту (АОЗ), а також біохімічних показників, що свідчать про активність цитолізу та холестаза. Слід відмітити, що за впливом на активність каталази та ЦП ліпофлавіон переважав усі інші препарати-антиоксиданти, водночас вірогідно відрізняючись від показника інтактних тварин ( $p < 0,05$ ). Аналізуючи вплив ліпофлавіону на систему ПОЛ-АОЗ, слід відзначити виразний позитивний терапевтичний ефект, який, у свою чергу, приводив до оптимізації функцій гепатоцитів. Так, активність амінотрансфераз і ЛФ при введенні ліпофлавіону була вірогідно нижчою, ніж у контролі, і практично наближалася до показників інтактних тварин, що свідчить про зменшення проявів холестаза, можливо, за рахунок зменшення клітинної інфільтрації та набряку. За лікувальною ефективністю в умовах гострого алкогольного гепатиту препарат ліпосомального кверцетину прирівнюється до еталонного препарату силібору і значно переважає токоферол і кверцетин у гранулах.

При моделюванні гострого ТХМ-гепатиту відмітили, що під впливом ліпофлавіону в дозі 10 і 30 мг/кг динаміка показників ПОЛ була спрямована на відновлення їх початкового рівня: вміст первинних і кінцевих продуктів ліпопероксидації був вірогідно меншим, спостерігалася також нормалізація активності ферментів системи АОЗ. Це може бути пов'язане зі здатністю ліпосомальної препарату до «зв'язування» іонів  $Fe^{++}$ , які є обов'язковим компонентом модельних систем ферментативного та неферментативного ПОЛ за рахунок кверцетину. Крім того, оскільки фосфатидилхолін, із якого складаються ліпосоми, є основним мембранним фосфоліпідом, то при суттєвій активації ВРО,

яку ми спостерігали і в нашій роботі, саме цей фосфоліпід є мішенню АФК і піддається пероксидації в першу чергу. Введення фосфатидилхолінових ліпосом сприяє не тільки відновленню пошкодженої мембрани внаслідок вбудовування ліпосом, але й вступає у взаємодію з АФК, тим самим зменшуючи ВРО власне мембранних ліпідів [9; 10]. Стабілізація мембран і відновлення їх структури та плинності сприяло зменшенню процесів цитолізу гепатоцитів та холестаза. За умов введення препаратів вищевказані параметри були на рівні відповідних показників у групах тварин, лікованих ліпофлавіоном, тіотріазоліном та силібором, і вірогідно більш наближеними до норми, ніж при застосуванні токоферолу. Відмічена позитивна динаміка змін білкового, жирового та вуглеводного обміну, що проявилася тенденцією до нормалізації вмісту альбумінів і глобулінів, загальних ліпідів і бета-ліпопротеїдів у сироватці крові та глікогену у печінці. Електронно-мікроскопічні дослідження, проведені на час закінчення експерименту, показали, що застосування ліпофлавіону у більшій мірі сприяло збереженню структури клітинних і субклітинних мембран, нормалізації архітектоніки мітохондрій [14].

За результатами статистичного вивчення вірогідності впливу ліпофлавіону, силібору, токоферолу, тіотріазоліну, кверцетину в гранулах (при алкогольному гепатиті) на вказані вище показники встановлено, що для усіх досліджених моделей гепатитів характерною є суттєва різниця між даними, отриманими у групах лікованих та інтактних і контрольних тварин. Отже, при застосуванні лікарських засобів за умов модельованих гепатитів спостерігалася вірогідна відмінність між аналогічними показниками при застосуванні кожного препарату і контроль-



ної групи, що свідчить про терапевтичний ефект. Слід, однак, відзначити, що виявлена суттєва різниця між фармако-терапевтичною активністю кожного препарату зокрема. Крім того, вірогідна відмінність показників групи інтактних тварин і застосованих препаратів свідчить про те, що патологічний процес, який розвивався при моделюванні токсичних гепатитів, не завершився і, незважаючи на тенденцію до нормалізації, функціональні та метаболічні зміни залишилися.

Для визначення кількісної оцінки вкладу кожного препарату, що був використаний в експерименті, у знайдену відмінність від інтактних і контрольних груп тварин було проведено порівняння двох середніх — t-тест. За результатами t-тесту за всіма визначеними показниками (АлАТ, АсАТ, ДК і ТБК-АП, ЦП) для всіх препаратів, що були використані за умов досліджуваних моделей гепатитів, було встановлено таке:

1) суттєві та вірогідні відмінності між групами інтактних і контрольних тварин ( $p < 0,05$ );

2) незначна різниця між показниками у групі із застосуванням  $\alpha$ -токоферолу на ак-

тивність АлАТ за алкогольного гепатиту ( $p = 0,218$ ); а також суттєві та вірогідні відмінності контролю з іншими препаратами ( $p < 0,05$ );

3) значні та вірогідні відмінності між групами інтактних і групами із застосуванням кожного препарату окремо ( $p < 0,05$ );

4) практично відсутність різниці між групою інтактних та при застосуванні ЛК (60 мг/кг) при ТХМ-гепатиті ( $p = 0,856$ );

5) показники досліджуваних параметрів у групах із використанням  $\alpha$ -токоферолу та кверцетину за деяких умов суттєво наближаються до показників контрольної групи.

Оскільки отримані нами результати відрізнялися величиною змін за умов різних моделей гепатиту, то нам було цікаво з'ясувати, при якій формі токсичного гепатиту зміни маркерів цитолізу, первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації (ДК і ТБК-АП) та ЦП змінюються найбільш виразно і як використані нами в експериментах препарати впливають на вищезначені показники при кожній із моделей. Для цього було проведено дисперсійний факторний аналіз визначення вкладу моделі гепатиту та препарату і їх взаємо-

дії на досліджувані показники. Одержані результати дають підстави стверджувати, що застосування ліпофлавонової в дозі 10 і 30 мг/кг маси тіла при всіх моделях токсичних гепатитів спричинило найбільший позитивний ефект на рівень АлАТ, АсАТ, ДК, ТБК-АП сироватки крові та ЦП (рис. 1, 2).

Слід зазначити, що застосування тіотріазоліну при ТХМ-гепатиті за силою впливу на рівень АлАТ мало практично рівнозначний ефект із ліпофлавоном, а показники в обох цих групах наблизилися до норми (інтактних тварин). Активність АсАТ при застосуванні ліпофлавонової та тіотріазоліну за умов ТХМ-гепатиту суттєво відрізнялася від інтактних, але була значно більше наближеною до норми, ніж при застосуванні силібору і  $\alpha$ -токоферолу.

Ліпофлавонової і тіотріазоліну мали також найбільший інгібуючий вплив ( $p < 0,05$ ) на активність ДК і ТБК-АП сироватки крові (рис. 3, 4).

Слід зазначити, що дослідження ТБК-АП сироватки крові виявило більш виразний вплив силібору порівняно із  $\alpha$ -токоферолу ацетатом за умов модельованих гепатитів (алкогольного, ТХМ) і тіотріазоліном при ТХМ-гепатиті.

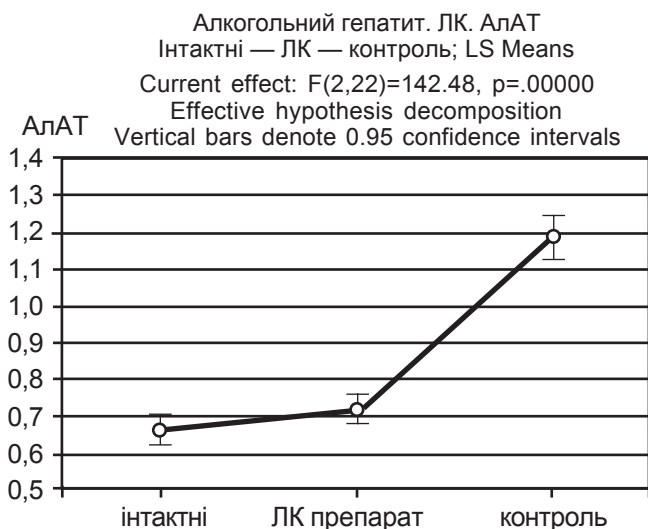


Рис. 1. Дисперсійний аналіз: АлАТ — незалежна змінна; інтактні — препарат (ЛК-ліпофлавонової) — контроль (алкогольний гепатит) — фактор

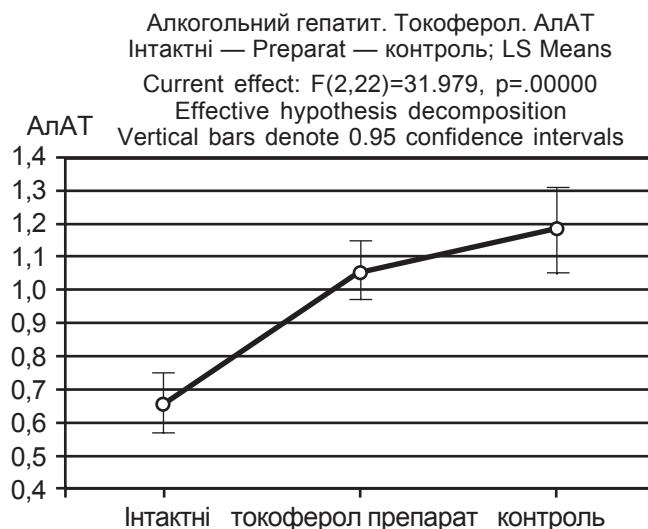


Рис. 2. Дисперсійний аналіз: АлАТ — незалежна змінна; інтактні — препарат (токоферол) — контроль (алкогольний гепатит) — фактор



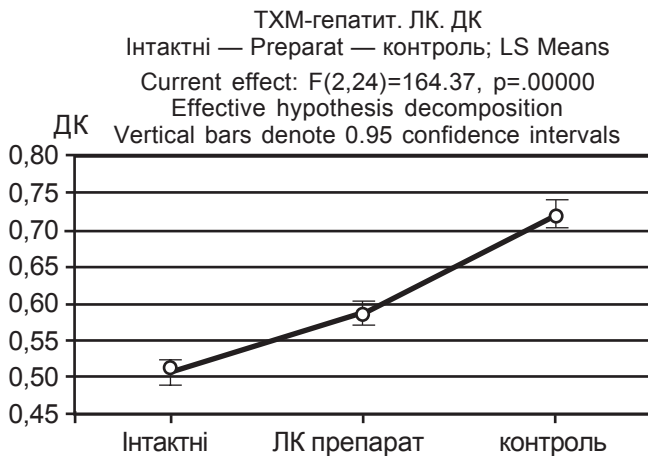


Рис. 3. Дисперсійний аналіз: ДК — незалежна змінна; препарат (ЛК-ліпофлавіон) — контроль (ТХМ-гепатит) — фактор

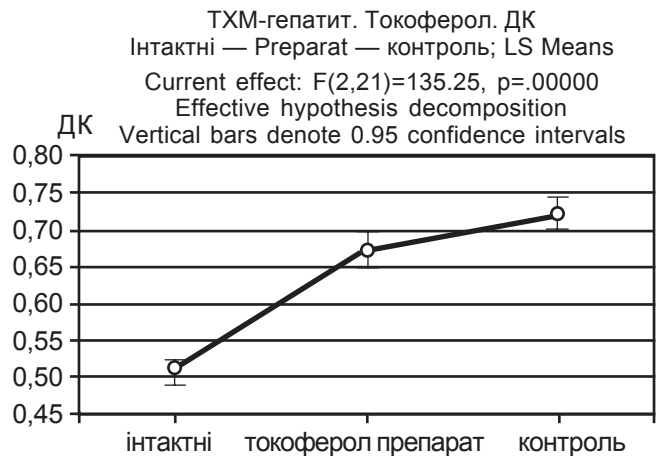


Рис. 4. Дисперсійний аналіз: ДК — незалежна змінна; препарат (токоферол) — контроль (ТХМ-гепатит) — фактор

## Висновки

1. Препарати з антиоксидантною дією, що були використані в роботі, виявляють гепатопротекторну дію різного ступеня вираженості.

2. За ефективністю при різних моделях гепатитів, препарати можна розподілити так:  
— алкогольний гепатит: ліпофлавіон = силібор > кверцетин у гранулах >  $\alpha$ -токоферолу ацетат;

— ТХМ-гепатит: ліпофлавіон > тиотриазолін  $\geq$  силібор >  $\alpha$ -токоферолу ацетат.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати дають можливість рекомендувати проведення клінічних досліджень застосування ліпофлавіону при усіх видах токсичних гепатитів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антоняк Г. Л. Вплив альфа-1-токоферолу на процеси пероксидного окиснення ліпідів і стан антиоксидантної системи в лейкоцитах тварин за умов введення хлориду кадмію / Г. Л. Антоняк, Л. П. Білецька // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2010. – № 3. – С. 17–23.

2. Буеверов А. О. Оксидантний стресс и его роль в повреждении печени / А. О. Буеверов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2002. – № 4. – С. 21–25.

3. Механізм протиішемічної та антиоксидантної дії Тиотриазоліну

/ І. Ф. Бєленічев, І. А. Мазур, М. А. Волошин [та ін.] // *Новости медицины и фармации*. – 2007. – № 2. – С. 28–32.

4. Вітамін Е: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена 17.03.2004 р. Наказом МОЗ України № 140. – К., 2004.

5. Гріднєв О. Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О. Є. Гріднєв // *Сучасна гастроентерологія*. – 2005. – № 5 (25). – С. 80–83.

6. Дегтярева І. І. Алкогольная болезнь печени. Лечение / І. І. Дегтярева, І. Н. Скрыпник, С. В. Скопиченко // *Заболевания органов пищеварения*. – К.: Демос, 2000. – С. 241–243.

7. Изучение влияния препарата «Силицетин» на течение экспериментального тетрахлорметанового гепатита / Л. В. Деримедведь, В. Г. Демьяненко, Бодри Хамам Салих, Д. В. Демьяненко // *Фармаком*. – 2004. – № 3. – С. 45–47.

8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 321–333.

9. Звягинцева Т. Д. Терапевтическая эффективность эссенциальных фосфолипидов при алкогольных поражениях печени / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай, А. В. Дергачова // *Здоров'я України*. – 2004. – № 5 (90). – С. 21–24.

10. Королева Л. Р. Современные гепатопротекторы / Л. Р. Королева // *Российский медицинский журнал*. – 2005. – № 2. – С. 35–37.

11. Машковский М. Д. Лекарственные средства: рук. для врачей / М. Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2005. – С. 633–634.

12. Тиотриазолін: досягнення і перспективи применения в гепато-

логии / Н. А. Волошин, А. Д. Визир, В. В. Дунаев [и др.] // *36. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика*. – К., 2000. – Вип. 9, кн. 4. – С. 30–36.

13. Шеремета Л. М. Дослідження гепатопротективної активності ліпосомального кверцетину при гострому експериментальному токсичному гепатиті, викликаному тетрахлорметаном / Л. М. Шеремета // *Одеський медичний журнал*. – 2006. – № 6 (98). – С. 21–25.

14. Шеремета Л. М. Дослідження гепатопротекторної активності ліпосомальної форми кверцетину / Л. М. Шеремета, С. Б. Герашенко // *Архів клінічної медицини*. – 2008. – № 1 (13). – С. 45–47.

15. Azzi Angelo. Molecular mechanism of  $\alpha$ -tocopherol action / Angelo Azzi // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2007. – Vol. 43, Issue 1. – P. 16–21.

