



УДК 615.322:612.015.348

Р. Ф. Єрьоменко, Л. М. Малоштан, О. М. Шаталова

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ РОСЛИННОГО ЗАСОБУ «МЕДИКАБОЛ» ПРИ ПОРУШЕННЯХ БІЛКОВОГО ОБМІНУ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 615.322:612.015.348

Р. Ф. Еременко, Л. М. Малоштан, О. М. Шаталова

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «МЕДИКАБОЛ» ПРИ НАРУШЕНИЯХ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Представлено обоснование применения фитопрепарата на основе люцерны посевной «Медикабол» при нарушениях белкового обмена на модели пищевой депривации у крыс. Экспериментально установлено, что «Медикабол» в дозе 25 мг/кг при полном пищевом голодании способен влиять на пластические и протеолитические процессы в организме, оказывая компенсаторно-адаптационное действие. Применение «Медикабола» в лечебно-профилактическом режиме обуславливает сохранение массы тела крыс, повышает содержание белка во внутренних органах и скелетных мышцах, предотвращает развитие отрицательного азотистого баланса, достоверно снижая уровень мочевины и креатинина в крови и в моче по сравнению с животными контрольной патологии.

Ключевые слова: пищевая депривация, экстракт травы люцерны посевной, «Медикабол», коррекция белкового обмена.

UDC 615.322:612.015.348

R. F. Yeriomenko, L. M. Maloshtan, O. M. Shatalova

JUSTIFICATION FOR USE OF THE HERBAL REMEDY "MEDICABOL" WITH PROTEIN METABOLISM VIOLATIONS

The National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Actuality. Alimentary deprivation as a social phenomenon and as a factor that aggravates the development of some pathological processes has long attracted the attention of researchers. The inevitable changes in the functioning of organs and tissues during the starvation cause cell metabolism reconstruction and transition to endogenous nutrition. The complete alimentary starvation within a few days contributes to the inhibition of protein biosynthesis mechanisms and violations of various levels of protein metabolism regulation. Under conditions of increased catabolism normal metabolic cycles (urea and ornithine) are violated, leading to hyperammonemia. Justification for the use of the phytopreparation on the basis of medicago sativa sowing grass "Medicabol" with protein metabolism violations on the model of alimentary deprivation of rats is represented.

Materials and methods. Alimentary deprivation is an experimental model in preclinical studies of drugs and it is recommended to evaluate the possible pharmacological effects on the indicators of protein metabolism. The animals were investigated in order to reveal metabolic disorders that developed in the body on the background of a pathology model. The body weight and the weight of the internal organs, the contents of total protein in the tissues of the internal organs were evaluated, the contents of urea and creatinine were determined in blood serum and urine.

Results. The results obtained on the background of alimentary deprivation show that "Medycabol" has the properties of protein metabolism corrector under conditions of increased catabolism. This effect is associated with a multi-component composition of the phytopreparation. Firstly, with the presence of essential amino acids that are alimentary substrates, and in particular the amino acid citrulline, which plays an important role in the detoxification of ammonia which is formed during the process of decay of the nitrogen-containing compounds within the ornithine cycle. By activating this cycle the stimulation of ammonia decay and reduction of hyperammonemia develop. Secondly, the impact of "Medycabol" on the concentration of urea in blood is more likely connected with the presence in its composition of saponins, which, along with the reduction of urea excretion in the urine, can significantly increase the protein content in the blood plasma. Thirdly, correction of protein metabolism violations is also possible due to the medicago sativa flavonoids that provide the direct and indirect metabolic effects, especially on protein metabolism.



It was experimentally found that "Medicabol" in a dose of 25 mg/kg at complete alimentary starvation is able to influence the plastic and proteolytic processes in the body, providing a compensatory adaptive action. Application of "Medicabol" in the health care regime stipulates saving of body weight of rats, increases the protein content in the internal organs and skeletal muscles, prevents the development of negative nitrogen balance, significantly reducing the level of urea and creatinine in blood and in urine in comparison with the animals of the control diseases.

Key words: alimentary deprivation, medicago sativa sowing grass, Medicabol, protein metabolism correction.

Вступ

Харчова депривація як соціально-явище, а також як фактор, що поглиблює прояви деяких патологічних процесів, здавна привертає увагу дослідників [1]. Неминучі зміни у функціонуванні органів і тканин при голодуванні викликають перебудову метаболізму клітини і перехід на ендогенне харчування. Реакція тварин на дію харчової депривації значною мірою залежить від початкової маси, віку, рівня метаболічних процесів. Однак встановлено, що повне харчове голодування протягом декількох діб призводить до пригнічення механізмів біосинтезу білка і порушення різних рівнів регуляції білкового обміну [2]. Внаслідок переважання катаболічних процесів розвивається симптомокомплекс астенизації, який клінічно проявляється різким схудненням, збудженням, а потім пригніченням, негативним балансом азоту [3]. В умовах підвищеного катаболізму порушуються нормальні метаболічні цикли (сечовинний та орнітиновий), результатом чого стає гіперамоніємія. Такі зміни лише сприяють астенизації організму.

Харчова депривація є експериментальною моделлю в доклінічних дослідженнях лікарських засобів і рекомендується для оцінки можливого фармакологічного впливу на показники білкового обміну [2]. На базі НФаУ розроблений фітопрепарат «Медикабол» на основі екстракту трави люцерни посівної [3]. Попередньо проведені фармакологічні доклінічні дослідження екстракту люцерни посівної виявили для нього властивості коректора білкового обміну [4].

Метою даних досліджень стало вивчення впливу рос-

линного засобу «Медикабол» на показники білкового обміну в умовах харчової депривації у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на нелінійних щурах обох статей у віці 3–4 міс. масою тіла 180–200 г із дотриманням вимог комісії з біоетики НФаУ та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986) [5]. Протягом 5 днів тварин утримували в умовах повного харчового голодування [2] при достатньому доступі до води. Експериментальні тварини були розділені на групи: 1 — інтактний контроль (ІК); 2 — контрольна патологія (КП; тварини на тлі повної харчової депривації); 3 — тварини, яким за 10 днів до моделювання патології і протягом 5 днів харчової депривації вводили «Медикабол» в дозі 25 мг/кг (КП+«Медикабол»); 4 — тварини, яким в аналогічному лікувально-профілактичному режимі вводили препарат порівняння калію оротат; 5 — тварини, які отримували препарат порівняння елькар (20 % розчин левокарнітину гідрохлориду) у дозі 120 мг/кг виробництва «Пик-фарма» (Москва). Після евтаназії у тварин досліджували метаболічні порушення, що розвинулися в організмі на тлі модельної патології. Оцінювали масу тіла та внутрішніх органів, а також вміст загального білка в тканинах внутрішніх органів: печінці, нирках, серці, м'язах за методом Лоурі [6]. У сироватці крові та

у сечі визначали вміст сечовини і креатиніну з використанням стандартних діагностичних наборів. Отримані експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних програм Statistica 6.0. Для отримання статистичних висновків застосовували параметричні методи (метод Ньюмана — Кейлса). При порівнянні статистичних вибірок був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати впливу «Медикаболу» на масу тіла і внутрішніх органів на тлі харчової депривації подаються в табл. 1. Аналіз цих даних вказує на виражене виснаження щурів на тлі повної харчової депривації, що свідчить про генералізований катаболізм. У групі КП зареєстрована значна втрата маси тіла порівняно з вихідними даними (практично 1/4). При цьому загальна маса тіла знижується переважно за рахунок жирової тканини і розпаду білків скелетної мускулатури. Маса різних органів при повному голодуванні зменшується неоднаково. Достовірно змінюється маса печінки (див. табл. 1).

Представлені у табл. 2 дані свідчать, що найменш інтенсивно втрачає масу серце. Ці зміни пояснюються перерозподілом ресурсів з метою збереження маси життєво важливих постійно працюючих органів. Експериментально встановлено, що на тлі харчової депривації застосування рослинного засобу «Медикабол» та референс-препарату калію оротату сприяло збереженню маси тіла щурів. При цьому у тварин, які отримували «Медикабол» в



**Вплив рослинного засобу «Медикабол» на масу тіла і внутрішніх органів щурів
в умовах харчової депривації, $M \pm m$, $n=8$**

Умова досліджу	Зміна маси тіла тварин, г	Маса внутрішніх органів, г		
		Печінка	Серце	Нирки
ІК	12,500±0,964	6,79±0,28	0,668±0,020	0,499±0,024
КП	-42,00±4,43*	5,35±0,16*	0,603±0,024	0,462±0,016
КП+«Медикабол» 25 мг/кг	-18,87±1,76 *, **	5,97±0,27	0,621±0,031	0,451±0,018
КП+калію оротат 100 мг/кг	-34,13±2,10*, **	5,28±0,26*	0,608±0,023	0,480±0,018
КП+елькар 120 мг/кг	-38,00±1,90*	5,78±0,17*	0,610±0,016	0,453±0,012

Примітка. У табл. 1–4: * — $p \leq 0,05$ достовірно щодо показників групи інтактного контролю; ** — $p \leq 0,05$ достовірно щодо показників групи контрольної патології.

дозі 25 мг/кг, дефіцит маси був на 23,0 г менш вираженим, ніж у щурів групи КП, і достовірно відрізнявся від даних, отриманих на фоні застосування препарату порівняння калію оротату. При лікувально-профілактичному застосуванні «Медикаболу» у щурів відзначено протекторну дію на тканину печінки, що підтверджено збереженням маси печінки практично на рівні ІК. Регуляторний вплив «Медикаболу» на білковий обмін, а саме стримування стрімкого розвитку катаболізму, спричиненого голодом, підтверджується його впливом на вміст загального білка в тканинах м'язів і внутрішніх органів. Так, дія «Медикаболу» сприяє достовірному збільшенню вмісту загального білка в тканинах порівняно з КП (див. табл. 2).

Рівень загального білка у групі тварин КП+«Медикабол» перевищує аналогічний у групі тварин КП на 29,2 % у тканині печінки і на 25,9 % — у скелетних м'язах. Водночас вплив калію оротату на даний показник був достовірно меншим.

На тлі харчової депривації спостерігається прогресуюча дискоординація білкового обміну, зокрема, негативний азотистий баланс, оскільки організм починає використовувати білки як джерело енергії, необхідної для виживання. Збільшений розпад білків призводить до підвищення синтезу сечовини, що проявляється збільшенням концентрації сечовини у сироватці крові та в

сечі у тварин групи КП. Досліджуваний препарат за умов харчової депривації значно зменшував вміст сечовини в сироватці крові порівняно з тваринами групи КП. На відміну від цього, при застосуванні референс-препарату калію оротату ці показники залишалися досить високими (табл. 3).

Креатинін — це один з кінцевих продуктів білкового об-

міну в організмі, який дозволяє судити про стан нирок і м'язової системи. Дані щодо рівня креатиніну у піддослідних тварин представлено в табл. 4. Дослідження вмісту креатиніну у сироватці крові тварин групи КП дозволило зареєструвати достовірне збільшення цього показника (у 2,46 разу) щодо інтактних тварин. Однак встановлені значення не виходять за межі нормальних

Таблиця 2

**Вплив рослинного засобу «Медикабол»
на вміст загального білка у внутрішніх органах щурів
в умовах харчової депривації, $M \pm m$, $n=8$**

Умова досліджу	Вміст білка, мг/100 мг тканини		
	Печінка	Серце	М'язи
ІК	21,530±0,785	20,75±0,52	23,70±0,39
КП	16,980±0,668*	18,72±0,52*	18,36±0,47*
КП+«Медикабол» 25 мг/кг	21,930±0,817**, ***, ****	19,35±0,44	23,11±0,62**, **
КП+калію оротат 100 мг/кг	18,510±0,468*, **	19,12±0,39	19,59±0,45
КП+елькар, 120 мг/кг	19,060±0,473*, **	19,380±0,334	21,55±0,61**

Примітка. У табл. 2, 4: *** — $p \leq 0,05$ достовірно щодо показників тварин, які отримували калію оротат; **** — $p \leq 0,05$ достовірно щодо показників тварин, які отримували елькар.

Таблиця 3

**Вплив рослинного засобу «Медикабол»
на вміст сечовини у крові й сечі щурів
в умовах харчової депривації, ммоль/л, $M \pm m$, $n=8$**

Умова досліджу	Вміст сечовини	
	в крові	в сечі
ІК	5,425±0,490	375,06±25,17
КП	12,43±1,02*	1013,15±15,96*
КП+«Медикабол» 25 мг/кг	5,37±0,31	625,23±20,76
КП+калію оротат 100 мг/кг	8,35±0,53*, **	1004,78±39,97*
КП+елькар, 120 мг/кг	7,56±0,52	945,29±25,04



Таблиця 4

**Вплив рослинного засобу «Медикабол»
на вміст креатиніну у крові й сечі щурів
в умовах харчової депривації, ммоль/л, M±m, n=8**

Умова досліджу	Вміст креатиніну	
	в крові	в сечі
ІК	35,18±1,40	12,88±0,57
КП	86,83±3,55*	14,64±0,47*
КП+«Медикабол» 25 мг/кг	46,86± ±2,18*, **, ***, ****	8,46± 0,59**, ***, ****
КП+калію оротат 100 мг/кг	61,325±3,840*, **	11,19±1,21**
КП+елькар, 120 мг/кг	50,09±1,99*	9,20±0,59*

величин, що свідчить про збереження функції нирок (див. табл. 4).

Виявлені зміни є результатом голодування тварини та, найімовірніше, пов'язані з масивною м'язовою дистрофією [2; 7]. «Медикабол» на тлі харчової депривації сприяє збереженню вмісту креатиніну у сироватці крові на рівні інтактних тварин (див. табл. 4) порівняно з референс-препаратами калію оротатом та елькаром. Екскреція креатиніну з сечею підвищується у тварин групи КП. Використання «Медикаболу» приводить до зменшення екскреції креатиніну з сечею. За впливом на вміст креатиніну в сечі препарати порівняння калію оротат та елькар також поступалися досліджуваному препарату «Медикабол». Результати цих показників у групі тварин, які отримували «Медикабол» на фоні патології, вказують на виражену активність досліджуваного засобу, що переважала дію препаратів порівняння (див. табл. 4).

Висновки

За результатами проведеного дослідження, застосований на тлі харчової депривації препарат «Медикабол» має властивості коректора білкового обміну в умовах підвищеного катаболізму. Даний ефект пов'язаний з багатокомпонентним складом фітопрепарату. По-перше, з наявністю незамінних амінокислот, які є харчовим субстратом, зокрема

амінокислоти цитруліну [8], що відіграє важливу роль в детоксикації аміаку, який утворюється в процесі розпаду азотвмісних сполук у межах орнітинового циклу. За рахунок активації цього циклу відбувається стимуляція розпаду аміаку і зменшення гіперамоніємії [1; 7]. По-друге, вплив «Медикаболу» на концентрацію сечовини у крові пов'язаний, імовірно, з наявністю у його складі сапонінів, які поряд зі зниженням екскреції сечовини з сечею здатні значно збільшувати вміст білка у плазмі крові [8]. Насамкінець, корекція порушень білкового обміну можлива також завдяки флавоноїдам люцерни, які надають прямі й опосередковані метаболічні ефекти, особливо на білковий обмін [4; 9].

ЛІТЕРАТУРА

1. Патология белкового обмена : учеб.-метод. пособие / М. М. Миннебаев, Ф. И. Мухутдинова, С. В. Бойчук [и др.]. – Казань, 2006. – 20 с.
2. Экспериментальне вивчення нових анаболічних засобів : метод. рекомендації / Л. В. Яковлева, С. М. Марчишин, Ю. Б. Лар'яновська [та ін.]. – К., 2007. – 32 с.
3. Дослідження фенольного комплексу із трави люцерни посівної / С. В. Ковальов, А. М. Ковальова, Р. Ф. Єрьоменко [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 2 (6). – С. 27–30.
4. Шаталова О. М. Изучение анаболического действия некоторых представителей семейства бобовых / О. М. Шаталова, Л. Н. Малоштан, Р. Ф. Еременко // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 6 (45). – С. 143–145.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за

ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

6. Miller G. L. Protein determination for large numbers of samples / G. L. Miller // Anal. Chem. – 1959. – N 5. – P. 964–966.

7. Патологическая физиология / Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця, А. В. Атаман [и др.] / под ред. Н. Н. Зайко. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 647 с.

8. Шабров А. В. Биохимические основы действия микронутриентов пищи / А. В. Шабров, В. А. Дадали, В. А. Макаров. – М. : Авваллон, 2003. – 166 с.

9. Єрьоменко Р. Ф. Визначення впливу екстракту з трави люцерни посівної на білковий обмін у системі крові за умов доxorубіцинової гіпопротеїнемії / Р. Ф. Єрьоменко // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 1 (50). – С. 100–103.

REFERENCES

1. Minnebaev M.M., Mukhutdinova F.I., Boychuk S.V., Zubairova L.D., Teplov A.J. Pathology of protein metabolism. Teaching aid. Kazan, 2006. 20 p.
2. Jakovlieva L.V., Marchyshyn S.M., Laryanovska Yu.B. et al. Experimental study of new anabolic drugs: methodical recommendations. Kyiv, 2007. 32 p.
3. Kovaliov S.V., Kovaliova A.M., Yeriomenko R.F. et al. Research of the phenolic complex of medicago sativa sowing grass. *Pharmaceutical journal* 2008; 2 (6): 27-30.
4. Shatalova O.M., Maloshtan L.N., Yeriomenko R.F. Study of anabolic action of some representatives of the legume family. *Zaporozhye medical journal* 2007; 6 (45): 143-145.
5. Preclinical studies of drugs : methodical recommendations. Ed. Corr. AMS of Ukraine O. Stefanova. Kyiv, Avicenna. 2001, 528 p.
6. Miller G. L. Protein determination for large numbers of samples. *Anal. Chem.* 1959; 5: 964-966.
7. Zayko N.N., Bytsya Yu.V., Ataman A.V. et al. Pathological physiology ed. by Zayko N.N. 3rd ed. Moscow, MEDpress Inform, 2002. 647 p.
8. Shabrov A.V., Dadaly V.A., Makarov V.A. Biochemical basis of the effect of food micronutrients. Moscow, Avvallon, 2003. 166 p.
9. Yeriomenko R.F. Determining the impact of an extract of the herb alfalfa crop on protein metabolism in the blood system under conditions doxorubicine hypoproteinemia. *Medicinal chemistry* 2012; 14; 1 (50): 100-103.

Надійшла 21.03.2014

