

12. Khabriev R.Ts. Guidelines for experimental (preclinical) studies of new pharmacological agents. – Moscow: Meditsina, 2005. – 832 p.

13. Shapovalenko N.S. Pharmacological regulation of cold and heat exposure in the experiment: abstract of thesis... candidate of medical sciences. – Vladivostok, 2011. – 25 p.

14. Niizuma K., En do H., Chan P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival // J. Neurochem. – 2009. – Vol. 109. – P. 133-138.

Координаты для связи с авторами: Доровских Юрий Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии АГМА, заслуженный деятель науки РФ, тел. 8-(4162)-31-90-11; Ли Ольга Николаевна – канд. мед. наук, старший лаборант кафедры фармакологии АГМА, тел. 8-(4162)-31-90-15; Симонова Наталья Владимировна – д-р биол. наук, доцент кафедры фармакологии АГМА, тел. 8-(4162)-31-90-15, e-mail: simonova.agma@yandex.ru; Штарберг Михаил Анатольевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ АГМА; Доровских Владимир Юрьевич – студент 2-го курса лечебного факультета АГМА.



УДК 615.747.+615.379-008.61

Ж. Б. Дашинамжилов, С. К. Банзаракшеева, С. М. Николаев

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ТИРЕОТОН» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ

*Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН,
670031, ул. Сахьяновой, 6, тел. 8-(3012)-43-42-11, e-mail dzharg@mail.ru, г. Улан-Удэ*

Резюме

Установлено гепатозащитное действие растительного средства при экспериментальном гепатите. Показано, что растительное средство «тиреотон» снижает активность трансаминасфераз, снижает содержание билирубина в сыворотке крови, ингибирует процессы перекисного окисления липидов в печени и повышает мощность эндогенной антиокислительной системы организма. Благодаря чему обеспечивается стабилизация мембранных структур гепатоцитов и нормализуется функционирование мембраносвязанных ферментных систем печени, в том числе монооксигеназной системы, обеспечивающей дезинтоксикацию поступающих ксенобиотиков.

Ключевые слова: «тиреотон», перекисное окисление липидов экспериментальный гепатит.

Zh.B. Dashinamzhilov, S.K. Banzaraksheev, S.M. Nikolaev

PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY OF THE COMPLEX PLANT REMEDY «THYREOTON» IN EXPERIMENTAL LIVER INJURY

Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

Summary

The plant remedy «Thyreoton» has demonstrated hepatoprotective effect in experimental liver injury. It has been shown that «Thyreoton» decreases transaminotransferase activity and the content of bilirubin in the blood serum, inhibits the processes of lipid peroxidation in the liver and increases the capacity of endogenic antioxidative system of the body. These properties promote stabilization of hepatocyte membrane structure and normalize the functioning of the membrane bound enzyme system of the liver including monooxygenase system, providing disintoxication of xenobiotics.

Key words: «thyreoton», lipid peroxidation, experimental hepatitis.

В настоящее время в Российской Федерации болезни органов пищеварения занимают третье место по распространенности среди основных классов болезней сразу после болезней органов дыхания и системы кровообращения [8]. В связи с этим, возрастает актуальность поиска новых лекарственных препаратов, обладающих гепатозащитными свойствами, в частности,

фитопрепаратов, которые имеют широкий диапазон действия и обладают такими важными преимуществами, как малая токсичность, высокая эффективность, доступность, взаимозаменяемость и возможность длительного применения без побочных проявлений. При применении фитопрепаратов действует целый комплекс биологически активных веществ, которые,

благодаря их оптимальному сочетанию, оказывают благотворное влияние на функциональное состояние всего организма в целом [1, 10]. Преимущественная фармакотерапевтическая и профилактическая эффективность многокомпонентных средств обусловлена не только их воздействием на патологический процесс, но и их регулирующим влиянием на соответствующие функциональные системы, повышая устойчивость организма.

Материалы и методы

Экспериментальная работа выполнена на 96 белых крысах линии Вистар обоего пола массой 160–180 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН на обычном рационе (Приказ МЗ СССР № 1179 от 10.10.83 г.). Эксперименты осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г.). Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом.

Объектом исследования служил трехкомпонентное средство «тиреотон» состоящий из экстракта сухого лапчатки белой (*Potentilla alba* L.) (50%), экстракта родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) (25%) и экстракта шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) (25%), полученных в лаборатории химико-фармацевтических исследований Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (г. Улан-Удэ).

Ранее на сериях экспериментов нами установлено, что «тиреотон» обладает тиреотропным, иммуномодулирующим, ноотропным, противовоспалительным, антиоксидантным, антигипоксическим и мембраностабилизирующим действиями [2].

Острый токсический гепатит воспроизводили путем подкожного введения 50% масляного раствора четыреххлористого углерода (CCl₄) в объеме 0,4 мл/100 г массы животных 1 раз в день в течение 4 дней [3].

Животным опытной группы интрагастрально вводили водный раствор ЭС (экстракт сухой) «тиреотон» в дозе 50 мг/кг массы тела, начиная с 1-го дня от начала эксперимента, 1 раз в день в течение 21-го дня. Животным другой группы по аналогичной схеме вводили препарат сравнения – водный раствор сиропа Холосас в объеме 1,0 мл на 100 г массы животного (доза, проявляющая оптимальный фармакотерапевтический эффект, установленный опытным путем). Животным контрольной группы внутривенно вводили в аналогичном объеме дистиллированную воду.

Для оценки гепатопротекторной активности ЭС «тиреотон» определяли биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени лабораторных животных: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержание общего билирубина и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови определяли общепринятыми методами [5]; экскреторно-поглощательную функцию печени оценивали по скорости выведения бромсульфалеина с желчью [7].

Для оценки антиоксидантной активности определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) в гомогенатах тканей [9]. О состоянии антиоксидантной системы судили по активности каталазы [4] и по содержанию сульфгидрильных групп.

Полученные данные обработаны статистически с использованием U-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни [6]. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные в ходе экспериментов данные свидетельствуют, что повреждение печени крыс четыреххлористым углеродом сопровождается развитием синдрома цитолиза (табл. 1).

Таблица 1

Влияние ЭС «тиреотон» на биохимические показатели сыворотки крови белых крыс при повреждении печени тетрахлометаном

Показатели	Группы животных			
	интактная (Н ₂ O) (n=10)	контрольная (CCl ₄ +H ₂ O) (n=10)	опытная (CCl ₄ +Холосас) (n=10)	опытная + ЭС «тиреотон» (n=10)
7-е сутки				
АЛТ, мкм	1,5±0,10	2,7±0,10	2,0±0,10	1,6±0,12*
АСТ, мкм	1,1±0,02	1,7±0,1	1,5±0,10	1,2±0,05*
ЩФ, ед. бод.	15,0±1,30	25,0±1,20	19,5±1,90*	17,0±2,01*
Билирубин общ., мг%	5,2±0,50	15,0±0,10	14,0±1,10	12,0±1,0*
14-е сутки				
АЛТ, мкм	0,7±0,10	4,0±0,20	3,0±0,20	2,8±0,10*
АСТ, мкм	0,5±0,1	2,4±0,13	1,9±1,91	1,5±0,10*
ЩФ, ед. бод.	14,2±1,20	26,9±1,5	18,0±1,50*	16,5±1,10*
Билирубин общ., мг%	1,4±0,03	5,6±0,15	3,0±0,12	2,7±0,10*
21-е сутки				
АЛТ, мкм	0,6±0,11	3,3±0,12	2,1±0,11	1,8±0,10*
АСТ, мкм	0,4±0,02	1,9±0,03	1,5±0,20	1,0±0,10*
ЩФ, ед. бод.	12,5±1,7	21,9±2,5	15,0±2,15*	13,9±2,0*
Билирубин общ., мг%	1,0±0,03	2,0±0,05	1,5±0,04	1,3±0,03*

Примечание. Здесь и далее различия достоверны по отношению к данным в контроле при $p < 0,05$.

Как следует из приведенной таблицы 1, под влиянием указанного гепатотропного яда отмечается повышение активности мембраносвязанных ферментов сыворотки крови белых крыс: активность АЛТ к 7-м суткам исследования возрастает на 38%, АСТ – на 36% по сравнению с данными у интактных крыс. При курсовом введении испытуемого средства в дозе 50 мг/кг на фоне токсического гепатита активность указанных ферментов снижается по сравнению с контролем соответственно на 41% и 30%. При исследовании на 14-е и 21-е сутки эксперимента активность аминотрансфераз у крыс опытной группы, получавших ЭС «тиреотон», также была достоверно ниже, чем у животных контрольной группы. Установлено также, что интоксикация тетрахлометаном сопровождается развитием холестатического синдрома. В частности, на 7-е сутки

у животных контрольной группы в сыворотке крови активность щелочной фосфатазы повышается на 40 %, а содержание общего билирубина – в 2,8 раза по сравнению с данными у интактных крыс. При курсовом назначении «тиреотона» активность щелочной фосфатазы и содержание билирубина в сыворотке крови снижается соответственно на 32 % и 20 % по сравнению с показателями в контроле. Такая же тенденция сохраняется и в последующие сроки наблюдения (14-е и 21-е сутки). При применении препарата сравнения холосаса активность щелочной фосфатазы и билирубина на 7-е сутки эксперимента в сыворотке крови снижалась соответственно на 22 % и 7 %.

В таблице 2 приведены результаты исследований, свидетельствующие о резко нарушении секреторной функции печени крыс при введении гепатотропного яда.

Таблица 2

Влияние ЭС «тиреотон» на антитоксическую функцию печени крыс при остром токсическом гепатите (7-е сутки)

Группы животных	Период полувыведения антипирина, %	Период полувыведения БСФ, %
Интактная (H ₂ O), n=7	100	100
Контрольная (CCL ₄ +H ₂ O), n=7	127	147
Опытная 1 (CCL ₄ +Холосас), n=7	118	130
Опытная 1 (CCL ₄ +ЭС «тиреотон»), n=7	112	121

Из данных, приведенных в таблице 2, следует, что введение тетрахлорметана белым крысам сопровождается резко выраженным нарушением экскреторно-выделительной функции печени, на что указывает задержка элиминации ксенобиотиков из организма. Так, скорость выведения бромсульфалеина (БСФ) и антипирина с желчью у животных, получавших гепатотропный яд, резко снижается, период их полувыведения на 47% и 27% соответственно превышает показатели у интактных крыс. На фоне курсового введения «тиреотона» скорость элиминации БСФ и антипирина с желчью повышается соответственно на 23 % и 14 % по сравнению с показателями у крыс контрольной группы, тогда как, при применении Холосаса только на 12 % и 8 %. Полученные данные свидетельствуют об активации экскреторной функции печени под влиянием испытуемого средства «тиреотон».

Таблица 3

Влияние ЭС «тиреотон» на содержание продуктов перекисного окисления липидов в тканях и состояние эндогенной антиокислительной системы белых крыс при остром повреждении печени тетрахлорметаном (7-е сутки)

Группы животных	МДА в гомогенате печени, нмоль/г	Каталаза, мкат/л	SH-группы, ммоль/л
Интактная (H ₂ O) (n=7)	0,5±0,03	1,5±0,10	23,5±2,20
Контрольная (CCL ₄ +H ₂ O) (n=7)	0,9±0,02	1,2±0,20	20,5±1,12
Опытная (CCL ₄ +Холосас) (n=7)	0,8±0,02	2,0±0,20	24,0±2,50
Опытная (CCL ₄ +ЭС «тиреотон») (n=7)	0,7±0,02*	3,0±0,20*	26,5±2,10*

Как следует из таблицы 3, повреждение печени тетрахлорметаном вызывает резкую активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствует повышение концентрации продуктов перекисаации липидов в тканях, а также угнетение активности эндогенной антиокислительной системы организма животных контрольной группы. В частности, под влиянием указанного гепатотоксина в гомогенате ткани печени отмечается накопление одного из конечных продуктов процесса перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА), снижение активности каталазы и уменьшение концентрации сульфгидрильных групп в сыворотке крови крыс контрольной группы. Установлено, что курсовое введение ЭС «тиреотон» крысам с токсическим гепатитом сопровождается снижением интенсивности процессов ПОЛ. Так, концентрация МДА в гомогенате печени животных этой группы снижается на 23 % по сравнению с аналогичными показателями крыс контрольной группы. Одновременно с этим, под влиянием испытуемого средства отмечается повышение мощности антиокислительной системы организма: активность каталазы возрастает в 2,5 раза, а содержание сульфгидрильных групп в сыворотке крови повышается на 25% по сравнению с таковыми у крыс контрольной группы. И в данном случае, препарат сравнения Холосас по фармакотерапевтической эффективности несколько уступал исследуемому средству «тиреотон».

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что ЭС «тиреотон» при курсовом введении в дозе 50 мг/кг обладает выраженной фармакотерапевтической эффективностью при остром повреждении печени животных тетрахлорметаном, о чем свидетельствует нормализация функционального состояния печени животных на более ранних сроках патологического процесса. В частности, на фоне введения испытуемого препарата уменьшаются признаки развития цитолитического и холестатического синдромов; ускоряется элиминация ксенобиотиков благодаря повышению дезинтоксикационной функции печени, а также нормализуются обменные процессы в печени животных. Установлено, что гепатопротекторное действие испытуемого препарата на фоне острого токсического гепатита обусловлено его способностью ингибировать процессы перекисного окисления липидов, и повышать мощность эндогенной антиокислительной системы организма, благодаря чему обеспечивается стабилизация мембранных структур гепатоцитов и нормализуется функционирование мембраносвязанных ферментных систем печени, в том числе монооксигеназной системы, обеспечивающей дезинтоксикацию поступающих ксенобиотиков.

Выводы

1. ЭС «тиреотон» при курсовом введении в дозе 50 мг/кг обладает выраженной фармакотерапевтической эффективностью при остром повреждении печени животных тетрахлорметаном, уменьшает признаки развития цитолиза и холестаза; ускоряет элиминацию ксенобиотиков благодаря повышению дезинтоксикационной функции печени, а также нормализует обменные процессы в печени животных.

2. Гепатопротекторное действие испытуемого препарата на фоне острого токсического гепатита обусловлено его способностью ингибировать процессы перекисного окисления липидов и повышать мощность эндогенной антиокислительной системы организма, благодаря чему обеспечивается стабилизация мембранных структур гепатоцитов и нормализуется функционирование мембраносвязанных ферментных

систем печени, в том числе монооксигеназной системы, обеспечивающей дезинтоксикацию поступающих ксенобиотиков.

3. При остром повреждении печени животных тетрахлорметаном, исследуемое средство «тиреотон» по гепатозащитному действию не уступает Холосасу, а в некоторых случаях превышает его по фармакотерапевтическому эффекту.

Литература

1. Апросина З.Г. Хронические вирусные заболевания печени // Терапевтический архив. – 1995. – № 5. – С. 77-80.
2. Архипова Э.В. Влияние экстракта *Potentilla L.* и комплексного растительного средства «тиреотон» на течение экспериментального гипотиреоза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2012. – 21 с.
3. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Механизм действия гепатопротекторов при токсических поражениях печени // Фармакология и токсикология. – 1988. – Т. 2. – С. 89-93.
4. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 6. – С. 16-19.
5. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. – М., 1987. – 368 с.
6. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2000. – 263 с.

7. Соловьев В.И., Егоренко Г.Г., Фирсов А.А. Использование математической модели фармакокинетики при изучении функции печени у белых крыс методом бромсульфалеиновой пробы // Лабораторное дело. – 1976. – № 9. – С. 538.
8. Сологуб Т.В., Романцев М.Г., Коваленко С.Н. и др. Комбинированная терапия хронического вирусного гепатита В и ее влияние на качество жизни // Вестн. СПб. гос. мед. академии. – 2006. – № 1. – С. 7-14.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М., Медицина, 1977. – С. 66-68.
10. Pradhan B.C., Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silimarin from experimental pharmacology to clinical medicine // Ind. J. Ved. Res. – 2006. – № 124. – P. 491-504.

Literature

1. Aprosina Z.G. Chronic viral diseases of the liver // Therapeutic Archives. – 1995. – № 5. – P. 77-80.
2. Arkhipova E.V. Effects of *Potentilla L.* extract and Tireoton complex herbal medicinal product on the course of experimental hypothyroidism: Synopsis of thesis ... Candidate of Medical Science. – Ulan-Ude, 2012. – P. 21.
3. Vengerovskiy A.I., Saratikov A.S. Hepatoprotector mechanism of action in toxic liver diseases // Pharmacology and toxicology. – 1988. – Vol. II. – P. 89-93.
4. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method of catalase activity determination // Laboratory science. – 1988. – № 6. – P. 16-19.
5. Menshikov V.V., Delektorskaya L.N., Zolotnitskaya R.P. Laboratory methods of investigation in clinical practice: Directory. – M., 1987. – P. 368.
6. Sergiyenko V.I., Bondaryeva I.B. Mathematical statistics in clinical trials. – M., 2000. – P. 263.

7. Soloviev V.I., Yegorienko G.G., Firsov A.A. Use of mathematical pharmacokinetics model in a study of liver function in white rats by means of bromsulfalein test // Laboratory Science. – 1976. – № 9. – P. 538.
8. Sologub T.V., Romantsev M.G., Kovalyenko S.N., et al. Combination therapy of chronic viral hepatitis B and its effects on the quality of life // Bulletin of Spb State Medical Academy. – 2006. – № 1. – P. 7-14.
9. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. Method of malondialdehyde detection with thiobarbituric acid // Modern methods in biochemistry. – M.: Medicine, 1977. – P. 66-68.
10. Pradhan B.C., Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silimarin from experimental pharmacology to clinical medicine // Ind. J. Ved. Res. – 2006. – № 124. – P. 491-504.

Координаты для связи с авторами: Дашинамжилов Жаргал Балдуевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии, тел. 8-(3012)-43-37-13, факс 8-(3012)-43-30-34, e-mail: dzarg@mail.ru; Банзаракишеева Сирена Константиновна – аспирант Института общей и экспериментальной биологии СО РАН, тел. 8-(3012)-43-37-13, факс 8-(3012)-43-30-34; Николаев Сергей Матвеевич – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии, тел. 8-(3012)-43-37-13, факс 8-(3012)-43-30-34.

