

© Коллектив авторов, 2012

А. Н. Тауки, В. Н. Фёдоров, А. А. Раков

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ, СОЛОДКИ И ИХ КОМБИНАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Ярославль, Россия

Одна из наиболее важных задач при лечении гепатитов — выбор и рациональное использование гепатопротективных средств. Целью работы является сравнение гепатопротекторной активности препаратов солодки и эссенциальных фосфолипидов различных производителей. В результате проведённого исследования установлено, что из 4 препаратов солодки 3 (глицирризиновая кислота, отвар корня солодки и ликвиритон) показали сходную эффективность, а сироп солодки гепатопротективной активностью не обладал. Это показывает, что вклад тритерпеновых и флаваноидных гликозидов в гепатопротективную активность корня солодки был примерно равным. Препараты-аналоги эссенциальных фосфолипидов обладали не равнозначной эффективностью: наибольшей гепатопротективной активностью обладал эссенциале, затем по нисходящей следовали эслидин и эссливер форте. Наибольшую эффективность в терапии экспериментального токсического гепатита показал комбинированный препарат фосфоглив.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды; экспериментальный токсический гепатит; гепатопротекторная активность.

Заболевания печени относятся к одним из самых распространенных в медицинской практике, а в связи с широким внедрением продукции химической и фармацевтической промышленности во все сферы жизни человека все большую актуальность приобретает проблема лечения токсических гепатитов [1, 2].

Одними из наиболее эффективных гепатопротекторов являются препараты эссенциальных фосфолипидов. На российском фармацевтическом рынке представлены препараты эссенциальных фосфолипидов различных производителей, отличающихся друг от друга по составу фосфолипидов и/или по источнику их получения [3]. Это может обусловить неодинаковую их фармакотерапевтическую эффективность, что делает целесообразным проведение исследований по сравнительной гепатопротекторной активности препаратов эссенциальных фосфолипидов различных производителей на модели экспериментального токсического гепатита. Представляет практический интерес вторая группа гепатопротекторов — препараты солодки. До сих пор остается неясным вклад в «защиту» печени разных действующих начал корня солодки: терпенов, флавоноидов и полисахаридов.

Экспериментальная часть

В работе использовались 455 беспородных белых крыс-самцов массой 180–220 г. В исследование были включены следующие препараты: эссенциальные фосфолипиды (эссенциале Н, эссливер форте, эслидин) в

дозе 50 мг/кг по фосфолипидам, препараты солодки (ликвиритон в дозе 20 мг/кг; глицирризиновая кислота — 20 мг/кг; отвар солодки и сироп солодкового корня — по 1 мл/кг), фосфоглив — 50 мг/кг по фосфолипидам.

Моделирование экспериментального острого гепатита осуществляли путем внутривенного введения 5 мл/кг 50 % раствора CCl_4 на подсолнечном масле. Для оценки эффективности изучаемых лекарственных средств использовался коэффициент гепатопротективной активности — КГА [4, 5].

Изучение биохимических показателей осуществлялось при помощи спектрофлуориметрических и колориметрических методов. Для исследования у крыс брали кровь и печень. Уровень адреналина (АД), норадреналина (НА), дофамина (ДА) определялся дифференциально-флуориметрическим методом. Вычисляли коэффициенты АД/НА; ДА/(АД+НА).

Концентрацию общего холестерина (ХС), липопротеидов, триглицеридов (ТГ) в плазме крови определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью стандартных наборов фирмы «Human» (Германия). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows версия 6.0. Рассчитывали средние, их ошибки, среднее квадратичное отклонение, дисперсию. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

На первом этапе работы проводили сравнительное исследование гепатопротективной активности препаратов солодки и эссенциальных фосфолипидов с использованием методики двухэтапного фармакологического скрининга. Всего было изучено 8 препаратов.

Как показали результаты I этапа скрининга (суммация данных по трём изучаемым показателям: выживаемость, продолжительность жизни и весовой коэффициент печени), исследуемые препараты можно подразделить на 3 группы. 1 — лекарственные средства, показавшие высокую степень гепатопротективной активности (КГА не менее 0,70): фосфоглив (0,99) и эссенциале (0,70). 2 группа — лекарственные вещества со средней степенью активности (КГА 0,40–0,69): глицирризиновая кислота (0,55), отвар корня солодки (0,47), эслидин (0,42), ликвиритон (0,41). К препаратам 3 группы относятся лекарственные средства с низкой степенью активности (КГА менее 0,40): эсливер (0,22) и сироп солодки (0,15).

Данное исследование показало также и то, что так называемые “препараты-аналоги” эссенциальных фосфолипидов (производимые на разных предприятиях и имеющие различные торговые названия) обладают далеко не равнозначной активностью. Так, наибольшей гепатопротективной активностью обладает эссенциале (0,70), затем по нисходящей следуют эслидин (0,42) и эсливер (0,22).

Из 4 препаратов солодки 3 (глицирризиновая кислота, отвар корня солодки и ликвиритон) проявляют сходную эффективность, а сироп солодки гепатопротективной активностью не обладает. Это показывает, что вклад тритерпеновых и флаваноидных гликозидов в гепатопротективную активность корня солодки примерно равный.

Следует также отметить, что наибольшую эффективность проявляет комбинированный препарат фосфоглив. По гепатопротективной активности он почти в

1,5 раза превосходит эссенциале и в 2 раза глицирризиновую кислоту. По результатам I этапа скрининга для дальнейших исследований были отобраны 5 препаратов из 8: из препаратов эссенциальных фосфолипидов — эссенциале, имеющий наиболее высокий КГА (0,70); из препаратов солодки — лекарственные средства, содержащие комплекс действующих начал (отвар корня) или отдельные их компоненты (ликвиритон и глицирризиновая кислота), также комбинированное лекарственное средство — фосфоглив.

Установлено, что при экспериментальном токсическом гепатите исследуемые препараты существенно различаются по влиянию на динамику маркеров патологического процесса. Так, цитолиз гепатоцитов предупреждает фосфоглив, а эссенциале достоверно ограничивает активность этого процесса. Холестазу препятствует фосфоглив и отвар корня солодки. Значимое нарушение белкосинтетической функции печени предупреждают эссенциале и отвар корня солодки, максимальную активность проявляет фосфоглив. Гликогенсинтезирующую функцию наиболее полно восстанавливает фосфоглив, и далее по мере убывания эффективности следуют глицирризиновая кислота, отвар корня солодки, ликвиритон и эссенциале.

Подводя итог II этапа, можно отметить, что наиболее активным, стабильным, разноплановым и универсальным гепатопротективным действием обладает фосфоглив (КГА = 0,77), далее следуют эссенциале (0,44), отвар корня солодки (0,39), глицирризиновая кислота (0,33) и ликвиритон (0,29). Проведенное исследование также показало, что использование комбинированных препаратов более эффективно, чем монотерапия. Фосфоглив более активен, чем взятые по отдельности эссенциале и глицирризиновая кислота.

По результатам скрининга для дальнейшего исследования были выбраны комбинированный препарат фосфоглив и его компоненты — эссенциале и глицирризиновая кислота.

Влияние препаратов на динамику катехоламинов в крови и печени крыс с экспериментальным острым тетрахлорметановым гепатитом

Показатель	Интактные	Острый гепатит	Фосфоглив	Эссенциале	Глицирризиновая кислота
Кровь (мкг/мл)					
АД	0,141 ± 0,014	0,260 ± 0,031*	0,155 ± 0,023**	0,143 ± 0,017**	0,213 ± 0,012*/#
НА	0,215 ± 0,016	0,253 ± 0,030	0,204 ± 0,022	0,196 ± 0,021	0,232 ± 0,014
ДА	0,220 ± 0,021	0,146 ± 0,014*	0,195 ± 0,011**	0,174 ± 0,016	0,158 ± 0,010*/#
АД/НА	0,67	1,03*	0,71**	0,72**	0,92
ДА/(АД+НА)	0,62	0,28*	0,54**	0,51**	0,35*/#
Печень (мкг/г)					
АД	2,295 ± 0,258	2,978 ± 0,080*	2,133 ± 0,140**	2,495 ± 0,241**	2,715 ± 0,166#
НА	1,663 ± 0,132	1,980 ± 0,074*	1,522 ± 0,106**	1,564 ± 0,206	1,813 ± 0,191
ДА	2,050 ± 0,220	1,388 ± 0,142*	1,867 ± 0,117**	1,694 ± 0,089	1,462 ± 0,079*/#
АД/НА	1,42	1,53	1,39	1,54	1,51
ДА/(АД+НА)	0,54	0,28*	0,55**	0,40	0,32*/#

* — достоверная разница ($p < 0,05$) с интактной группой;

** — достоверная разница ($p < 0,05$) с группой острого гепатита;

— достоверная разница ($p < 0,05$) групп эссенциале и глицирризиновой кислоты с группой фосфоглива.

Как видно из таблицы, фосфоглив, эссенциале и глицирризиновая кислота уменьшают нарастание АД в крови и печени.

Введение исследуемых препаратов (наиболее эффективным является фосфоглив) препятствует падению уровня ДА, как в крови, так и в печени.

Достоверное повышение “адреналинового” коэффициента (таблица) в крови контрольных животных указывает на дисбаланс активности гормонального и медиаторного звеньев симпато-адреновой системы в пользу первого. Введение больным животным фосфоглива и эссенциале способствует нормализации значений коэффициента АД/НА.

Все исследуемые препараты (наиболее эффективен фосфоглив) в той или иной степени препятствуют отрицательному изменению значений показателей “дофаминового” коэффициента в крови и печени.

В условиях экспериментального гепатита в крови крыс происходит существенное нарушение липидного обмена: имеет место снижение содержания общего ХС

на 18 % ($p > 0,05$) при одновременном возрастании концентрации ТГ на 81 % ($p < 0,05$). Исследуемые препараты способствуют снижению в крови содержания ТГ, повышают синтез ХС и его включение в антиатерогенные ЛПВП. Все это вместе взятое способствовало снижению атерогенности плазмы. Наиболее активен в этом отношении фосфоглив, затем следует эссенциале, а минимальной эффективностью обладает глицирризиновая кислота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. З. Абакумов, *Вопр. мед. химии*, № 6, 30 – 32 (1988).
2. Л. А. Балтина, *Тез. докл. X Рос. нац. конгр. “Человек и лекарство”*, Москва (2003), с. 693.
3. В. А. Поливанов, *Фармакоэкономика*, № 1, 7 – 11 (2009).
4. А. А. Шошин, И. Г. Ситников, В. Н. Федоров, *Инфекц. болезни*, № 3, 12 – 17 (2005).
5. И. Г. Ситников, В. В. Малеев, В. Н. Федоров, *Инфекц. болезни*, № 3, 23 – 27 (2005).

Поступила 31.02.11

COMPARATIVE PHARMACOTHERAPEUTIC ACTIVITY OF LICORICE, ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS, AND THEIR COMBINATION TESTED ON EXPERIMENTAL HEPATITIS

A. N. Taouki, V. N. Fedorov, and A. A. Rakov

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russia

The effectiveness of licorice preparations, essential phospholipids, and their combination has been assessed in comparative tests on white rats with experimental hepatitis. It has been established that three licorice-based drugs (glycyrrhizic acid, licorice root tincture, and liquiriton) exhibited approximately equal activity, while licorice syrup exhibited no hepatoprotective properties. The results suggest that triterpene and flavonoid glycosides give approximately equal contributions to the hepatoprotective activity of licorice root. Among the analogs of essential phospholipids, the maximum effect was observed for essential, which exceeded the activity of eslidin and the more so that of essliver forte. The maximum efficiency in the treatment of experimental toxic hepatitis was obtained with a combined preparation of essential phospholipids and licorice (phosphogliv), which exhibited a much more pronounced hepatoprotective activity in comparison to the effects of separate components.

Key words: Licorice, essential phospholipids; experimental toxic hepatitis; hepatoprotective activity