

УДК 619:616.36-002:615.322

ФАРМАКОДИНАМИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РАСТОРОПШИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У КРЫС

Курдеко А.П., Иванов В.Н.

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

*Применение масла семян расторопши крысам не оказывает терапевтического воздействия на печень. Эта лекарственная форма препарата расторопши пятнистой усиливает гепатотоксический эффект тетрахлорметана при экспериментальном токсическом гепатите. Использование шрота расторопши пятнистой оказывает выраженное гепато- и нефропротективное действие при экспериментальном токсическом гепатите. **Ключевые слова:** расторопша пятнистая, токсический гепатит, крысы, фармакодинамика, терапевтическая эффективность, биохимические показатели.*

PHARMACODYNAMICS AND THERAPEUTIC EFFICIENCY OF MEDICINAL FORMS OF THISTLE AT EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS IN RATS

Kurdeko A.P., Ivanov V.N.

Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

*The use of thistle seed oil to rats has no therapeutic effect on the liver. This dosage form of the milk thistle drug enhances the hepatotoxic effect of carbon tetrachloride in experimental toxic hepatitis. The use of milk thistle meal has a pronounced hepato- and nephroprotective effect in experimental toxic hepatitis. **Keywords:** milk thistle, toxic hepatitis, rats, pharmacodynamics, therapeutic efficiency, biochemical parameters.*

Введение. Создание и использование комплексных препаратов на основе лекарственных растений – фитопрепаратов – является перспективным направлением ветеринарной фармакологии и терапии. При этом лекарственные средства на основе растений имеют ряд преимуществ перед синтезированными препаратами, поскольку не оказывают негативного действия на качество продукции, получаемой от животных. Практическое использование растительного сырья для создания ветпрепаратов важно также и с той точки зрения, что они дешевле синтетических аналогов и могут заменять их, тем самым снижая себестоимость продукции животноводства. Поэтому изыскание новых лекарственных фитосредств, их изучение и внедрение в широкую практику является актуальной задачей ветеринарной науки и практики.

Среди всех заболеваний животных около 45% занимают болезни пищеварительной системы, из которых примерно 10% приходится на болезни печени. Заболевания печени приводят к дисбалансу в организме белкового, жирового и углеводного обмена, снижению синтеза витаминов, ферментов и факторов свертывания крови, что приводит в конечном счете к снижению хозяйственных показателей и сохранности.

Особое внимание при лечении животных необходимо уделять восстановлению функционального состояния печени. Это обусловлено тем, что лекарственные препараты часто оказывают повреждающее действие на гепатоциты и другие структурные элементы органа. В связи с этим проводится много исследований по изысканию гепатотропных препаратов, в том числе и из лекарственных растений. Среди них большой интерес у исследователей вызывает расторопша пятнистая, поскольку это растение содержит значительное количество биологически активных веществ.

Семена расторопши пятнистой имеют в своем составе: жирное масло (до 32%), эфирное масло (0,08%), смолы, слизь, биогенные амины (тирамин, гистамин), флаваноноллигнаны (2,8-3,8%) – силибин, силидианин, таксифолин, силихристин; макроэлементы (мг/г): калий – 9,2, кальций – 16,6, магний – 4,2, железо – 0,08; микроэлементы (мкг/г) – марганец – 0,1, медь – 1,16, цинк – 0,71, хром – 0,15, селен – 22,9, йод – 0,09, бор – 22,4 и др. Концентрируют медь, особенно селен.

Главным ее составляющим является редкое биологически активное вещество силимарин. Силимарин представляет собой смесь трех основных изомерных соединений – силикристина, силидианина и силибинина. Последний превалирует по количественному содержанию и обладает высокой биологической активностью.

Механизм гепатопротекторного действия обусловлен антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием и связан со способностью семихинонового радикала улавливать свободные радикалы (система фенол-семихинон-хинон), а также со стимуляцией РНК-полимеразы I в ядре клетки и угнетением ряда ферментов, в первую очередь – именно гиалуронидазы, катехол-О-метилтрансферазы, транспортных АТФ-аз, фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, протеинкиназы, фосфолипазы A2, циклооксигеназы, липооксигеназы и других.

Желчегонный эффект обусловлен усилением продукции и секреции желчи гепатоцитами. При этом усиливается выделение не только плотных компонентов, но и жидкой составляющей желчи. В результате становится интенсивнее ее ток в желчных капиллярах и протоках, улучша-

ется дренаж ходов и поступление желчи в желчный пузырь. Ухудшаются условия для поддержания инфекции и кристаллизации желчных кислот с выпадением песка в желчных путях. Этим процессам способствует спазмолитический эффект флавоноидов и эфирных масел. Наряду с желчегонным действием флавоноиды усиливают антитоксическую функцию печени, вероятно, за счет прямого включения в окислительно-восстановительные реакции тех из них, которые способны образовывать редокси-пары. Антиоксидантная и мембраностабилизирующая активность флавоноидов в сочетании с противовоспалительным и перечисленными выше видами действий обеспечивает защиту гепатоцитов от повреждающего инфекционного и токсического влияния разнообразных вредных факторов.

Расторопша - единственное известное на сегодняшний день природное соединение, защищающее клетки печени и восстанавливающее ее функции. Очень важное свойство расторопши – она не имеет противопоказаний и побочных действий.

Лечебными свойствами обладают листья, корни и семена расторопши. Они в различных формах могут быть использованы для лечения животных при поражениях печени. В этой связи целью работы было установление фармакодинамики и терапевтической эффективности масла и шрота расторопши пятнистой при экспериментальном токсическом гепатите у крыс.

Материалы и методы исследований. Попыты проведены в условиях терапевтической клиники и вивария УО ВГАВМ на 40 беспородных белых крысах-самцах, средней массой 200-230 грамм. Животные содержались с соблюдением ветеринарно-санитарных правил по приему, уходу и вскрытию подопытных животных в вивариях научно-исследовательских институтах, станциях, лабораториях, учебных заведениях, а также в питомниках (Постановление Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь от 26 октября 2010 г. № 63). Кормление производили один раз в день. Рацион кормления крыс состоял из зерна (овес, пшеница, ячмень), моркови, творога и молока.

Всего было сформировано 4 группы животных по 10 крыс в каждой. Одна группа являлась контрольной и 3 группы опытных.

Для экспериментального воспроизведения токсического гепатита у крыс первой, второй и третьей опытных групп использовали четыреххлористый углерод (тетрахлорметан, CCl_4), который вводили через 4 часа после кормления внутривентриально с интервалом 48 часов в виде 20% раствора на оливковом масле, в дозе 0,25 мг/кг два раза в неделю течение 8 недель. Тетрахлорметан является классическим гепатотропным ядом, даже непродолжительное поступление высоких доз которого способствует развитию гепатита. В реализации молекулярных механизмов повреждения гепатоцитов ведущая роль принадлежит активным метаболитам и интермедиатам тетрагидрометана, образующимся в процессе его биотрансформации с участием цитохром Р450-зависимых монооксигеназ. Свободнорадикальные производные тетрагидрометана способны инициировать процессы аутокаталитического липоперекисления, атакуя двойные связи боковых цепей ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов, что приводит к нарушению физико-химических свойств мембран клеток печени. Повреждение мембранных структур сопровождается модификацией активности большинства внутриклеточных ферментов, ослаблением антиоксидантной функции печени, нарушением синтетических процессов, разобщением тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, снижением синтеза АТФ, развитием гипоксии.

Контрольная группа и первая опытная группа крыс получали стандартный рацион кормления. Вторая группа получала корм с 5% добавлением масла расторопши, третья – с 10% содержанием шрота расторопши. Всем животным опытных групп вводили тетрагидрометан по вышеуказанной схеме. Через 24 часа после последнего введения яда животных декапитировали.

Полученную кровь центрифугировали для получения сыворотки, которую использовали для лабораторных исследований. Биохимический статус определяли по следующим показателям: аспартатаминотрансфераза (АсАт), аланинаминотрансфераза (АлАт), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, холестерин, общие липиды, триглицериды, альбумин, креатинин и мочевины, а также тимоловая проба.

Цифровой материал экспериментальных исследований подвергали математической обработке на ПЭВМ методом вариационной статистики, исходя из уровня значимости $P < 0,05$.

Результаты исследований. Проведенные исследования показали, что в результате применения различных форм препаратов из семян расторопши пятнистой (масла и шрота) крысам с экспериментальным токсическим гепатитом сохранность животных в группах была различной. Так при применении масла расторопши, как и в первой опытной группе отмечали падеж 30% крыс, в то время как при использовании шрота – 10%. В контрольной группе гибели животных не отмечали.

Исследуемые биохимические показатели крови крыс (таблица) второй и третьей опытных групп сопоставляли с группой, получавшей стандартный рацион (контроль) и с первой опытной группой.

В результате исследований установлено, что активность аланинаминотрансферазы в крови крыс, которым применяли только тетрагидрометан по вышеуказанной схеме, была выше в 8,45 раза по сравнению с контролем. Аналогичную картину отмечали при оценке АсАт (в 2,57 раза), ЩФ (в 1,82 раза) и лактатдегидрогеназы (в 1,85 раза) соответственно.

Таблица 1 - Биохимические показатели крови крыс контрольной и опытных групп

Показатели	Группы животных:			
	контрольная	1 опытная (CCl ₄)	2 опытная (CCl ₄ +масло)	3 опытная (CCl ₄ +шрот)
АлАт, Е/л	38,2±2,88	321,4±42,71 ^{***}	257,4±30,43 ^{***}	180,9±21,43 ^{***&&}
АсАт, Е/л	129,1±3,53	331,3±39,83 ^{***}	244,3±27,02 ^{***}	207,4±16,35 ^{***}
Общий билирубин, мкмоль/л	18,08±1,57	34,27±4,40 [*]	34,89±4,72 [*]	19,24±1,64 ^{&}
Холестерин, ммоль/л	6,41±0,291	10,43±1,07 ^{**}	10,25±1,07 ^{**}	8,61±0,43
Общие липиды, г/л	3,44±0,11	4,25±0,17 ^{***}	4,58±0,64 [*]	3,77±0,20
Лактатдегидрогеназа, Е/л	48,36±5,74	89,36±17,63 [*]	91,37±19,47 [*]	44,30±4,35 ^{&&}
Щелочная фосфатаза, Е/л	222,1±27,14	404,3±30,27 ^{***}	466,1±34,94 ^{**}	388,8±20,28 ^{**}
Креатинин, мкмоль/л	101,9±4,96	138,8±3,73 ^{**}	118,4±3,91	112,4±3,74
Триглицериды, ммоль/л	2,18±0,03	2,14±0,04	2,19±0,05	2,18±0,04
Мочевина, ммоль/л	2,91±0,29	5,28±0,57 ^{**}	5,25±0,78 ^{**}	2,99±0,27 ^{&}
Тимоловая проба Ед S-H	0,051±0,004	0,091±0,024 [*]	0,097±0,014 ^{**}	0,068±0,012
Альбумин, г/л	40,99±1,65	37,11±1,13	40,57±1,86	39,91±1,63

Примечание: * - $p < 0,05$ к контролю; ** - $p < 0,01$ к контролю; *** - $p < 0,001$ к контролю; & - $p < 0,05$ к CCl₄, && - $p < 0,01$ к CCl₄, &&& - $p < 0,001$ к CCl₄.

Содержание общего билирубина у животных первой и второй опытных групп колебалось в пределах 34,27–34,89 мкмоль/л, что практически в 2 раза выше, чем у крыс контрольной группы. В то же время в крови крыс, которым применяли шрот расторопши, данный показатель практически был равен таковому в контроле и составлял 19,24 мкмоль/л и в 1,78 раза выше, чем у животной, первой опытной группы. Похожая динамика отмечена в отношении холестерина и общих липидов. Уровень триглицеридов во всех группах исследуемых животных находился примерно на одном уровне и не имел достоверных различий.

Содержание альбуминов в крови контрольных крыс и животных 2 и 3 опытной группы различалось незначительно, менее 3%, а в первой группе было ниже на 10% по сравнению с контролем. При анализе тимоловой пробы установили, что этот показатель достоверно был выше по сравнению с контролем на 43,9 и 47,4% в первой и второй группах соответственно и на 25% – в третьей группе.

Регистрируемые изменения указывают не только на цитолитические изменения (нарушение целостности мембран) печеночных клеток, но и на изменение структуры органа в целом, а также снижение выделительной функции и белково-синтетической функции печени, нарушение липидного обмена. Наряду с поражением печени наблюдали и снижение функционального состояния почек, о чем свидетельствует возрастание концентрации в крови мочевины в 1,81 раза, так и креатинина в 1,36 раза в первой опытной группе. Во второй динамике этих показателей была практически аналогичной – в 1,80 раза в отношении мочевины и в 1,16 раза – креатинина в сравнении с контролем. В третьей опытной группе данные показатели были выше на 2,7 и 9,3% соответственно.

Закключение. Включение в рацион крыс масла из расторопши в объеме 5% не оказывает влияния на процессы нормализации функции печени и почек. Введение в рацион 10% шрота расторопши оказывает защитный эффект на печень и почки животных при экспериментальном токсическом гепатите. При этом отмечается нормализация выделительной функции печени за счет снижения концентрации в крови общего билирубина, улучшались показатели, характеризующие белковый и липидный обмен веществ. В сравнении с животными, получавшими стандартный рацион, установлена частичная нормализация мембранных структур гепатоцитов, поскольку снижалась активность АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы и гамма-глутатилтрансферазы.

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение масла семян расторопши крысам не оказывает терапевтического воздействия на печень. Более того, эта форма расторопши пятнистой усиливает гепатотоксический эффект тетрахлорметана при экспериментальном токсическом гепатите. Использование же шрота расторопши пятнистой оказывает выраженное гепато- и нефропротективное действие при экспериментальном токсическом гепатите.

Литература. 1. Вакулич, А. А. *Расторопша пятнистая в лечении гепатодистрофии у свиней* / А. А. Вакулич, В. Н. Иванов // *Актуальные проблемы аграрной науки : материалы Международной юбилейной научно-практической конференции, посвященной 60-летию Рязанского государственного агротехнологического университета им. П.А. Костычева (24 апреля 2009 г.)*. – Рязань : Издательство Рязанского государственного агротехнологического университета, 2009. – С. 71–73. 2. *Разведение и болезни свиней : практическое пособие : в 2 ч.* / А. И. Ятусевич [и др.] ; Витебская государственная академия ветеринарной медицины ; ред. А. И. Ятусевич, С. С. Абрамов, В. В. Максимович. – Витебск, 2013. – Ч. 1. – 337 с. 3. Ферсунин, А. В. *Перспективы фитотерапии в ветеринарии при профилактике и лечении гепатозов у высокопродуктивного молочного скота // Молодой ученый*. – 2015. – № 7. – С. 1053–1057.

Статья передана в печать 13.09.2018 г.