

На правах рукописи

БРЫТОВ
Андрей Владимирович



**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ХОФИТОЛА**

Специальности: 16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Санкт-Петербург
2007

Работа выполнена на кафедре фармакологии и токсикологии ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины», в ветеринарной клинике Центрального района г. Санкт - Петербурга.

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор
Андреева Надежда Лукояновна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Зацепин Эдуард Павлович

кандидат ветеринарных наук
Фисенков Николай Николаевич

Ведущая организация – **ФГОУ ВПО «Белгородская
государственная сельскохозяйственная
академия»**

Защита состоится 10 мая 2007г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 220.059.03 при ФГОУ ВПО «Санкт - Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» (196084, Санкт – Петербург, ул. Черниговская, дом 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ВПО «Санкт - Петербургская государственная академия ветеринарной медицины».

Автореферат разослан « ____ » апреля 2007 года и размещен на сайте <http://spbgavm.ru>

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук



Узюмова О.В.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Широкое распространение заболеваний печени, сложность диагностики и многообразие подходов к их лечению представляет большой интерес к изучению этой проблемы (Королева Л.Р., 2005, Shirwaikar A., 1996). Многообразие функций органа, как главной биохимической лаборатории организма определяет высокую вероятность возникновения ранних обменных нарушений различных органов и систем при патологии печени (Подымова С.Д., 1998; Чепур С.В., 2002; Valenzuela A., 1987). Наиболее частым проявлением при многообразных токсических повреждениях печени является цирроз печени. В качестве основных клеточных механизмов повреждения органов и тканей организма рассматриваются процессы повышенного образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов (Логинов А.С., 1998; Jaeschke H., 2002).

В перечне фармакотерапевтических средств для лечения заболеваний печени и билиарной системы, а также для профилактики возможных осложнений гепатита и предупреждения хронического процесса ведущее место принадлежит фитопрепаратам (Венгерский А.И. и соавт., 1988; Николаев С.М. и соавт., 2002), которые отличаются широтой спектра фармакологического действия благодаря содержанию в них различных классов биологически активных веществ (Георгиевский В.П. и соавт., 1990; Виноградова Л.Ф., 1997). В этом плане большой интерес представляют средства растительного происхождения (Куратов П.Б., 1997; Калинин А.В., 2003). Их востребованность связана с рядом положительных свойств фитопрепаратов (Зацепин Э.П., 2001). Растительные препараты, как правило, обладают низкой токсичностью при достаточно высокой эффективности, широким спектром терапевтического действия, комплексным органотекторным действием на организм больного (McCukey R.C., 2000; Андреева Н.Л., 2003; Доркина Е.Г., 2004; Соколов В.Д., 2005;). Необходимо отметить, что большинство из применяемых в клинической практике

гепатопротекторов являются дорогостоящими и поэтому малодоступными для широкого слоя населения.

Подобная ситуация диктует необходимость внедрения новых эффективных средств гепатопротекторного действия для лечения животных с хроническими болезнями печени, особенно растительного происхождения в силу их доступности и хорошей переносимости (Лоншакова К.С., 1989; Белобородова Э.И. и соавт., 2003; Yoo D.S., 2000).

К ним относятся следующие средства: карсил, ЛИВ-52, тывкеол и хофитол.

Цели и задачи исследований. Целью настоящей работы явилось комплексное изучение безвредности и терапевтической эффективности препарата хофитол в качестве гепатопротектора в ветеринарии при тяжелых интоксикациях, сопровождающихся повреждением печени.

В связи с этим были поставлены следующие задачи:

- определить в лабораторных условиях безвредность (токсичность) препарата хофитол;
- изучить в лабораторных условиях гепатопротекторное и антиоксидантное действие препарата в сравнении с карсилом;
- испытать хофитол на собаках при хронических болезнях печени.

Научная новизна. Впервые изучены фармако - токсикологические свойства хофитола для плотоядных, установлена его лечебная эффективность и безвредность для организма лабораторных и плотоядных животных, что дает основание для применения данного гепатопротектора в ветеринарии. Установлено, что препарат проявляет антиоксидантное, гепатопротекторное и анаболическое действие.

Практическая ценность работы. Установлена лечебная эффективность хофитола и отработана схема применения препарата при тяжелых интоксикациях, ведущих к повреждению печени у плотоядных животных. Разработаны рекомендации по применению препарата хофитол в

ветеринарии. Данные о гепатопротекторных и антиоксидантных свойствах хофитола могут быть использованы в учебном процессе.

Апробация работы. Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на XVIII международной, межвузовской научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург, 2006), а также на конференциях профессорско-преподавательского состава и аспирантов ФГОУ ВПО «Санкт – Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» (2005-2007).

Публикация научных исследований. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ. Одна из работ опубликована в журнале рекомендованном ВАК “Ученые записки” Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. 2006.- Т. XIII, №3. - С. 80 - 81.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 27 рисунками и 20 таблицами. Список использованной литературы включает 241 наименований, в том числе 99 иностранных авторов.

Основные положения, выносимые на защиту

- результаты определения токсичности хофитола на лабораторных животных;
- результаты сравнительного изучения препаратов хофитол и карсил, как гепатопротекторных и антиоксидантных средств на фоне отравления белых крыс четыреххлористым углеродом;
- применение хофитола для лечения собак при хронических болезнях печени.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал и методы исследований

Научно-исследовательская работа проводилась с 2005 по 2007 на кафедре фармакологии и токсикологии ФГОУ ВПО “Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины”. В работе использованы фармакологические, токсикологические, клинические, гематологические, морфологические и гистологические методы исследования.

Экспериментальные исследования проведены на 65 белых мышах линии «С57BL/6», 214 белых крысах линии “W1STAR” и 22 собаках разных пород.

В работе использовали препарат растительного происхождения хофитол, разработанный французской лабораторией “Роза-Фитофарма”. В При определении безвредности хофитола, препарат вводили подопытным животным разными способами: внутрь и внутрибрюшинно и сравнивали его действие с препаратом карсиллом. В клинических испытаниях на собаках препарат вводили внутрь в течение 3 недель.

Хофитол - препарат растительного происхождения представляет собой очищенный экстракт сока свежих листьев полевого артишока (*Synapsa scolymus*). Фармакологический эффект препарата обусловлен комплексом входящих в состав листьев артишока полевого биологически активных веществ. Цинарин в сочетании с фенолокислотами обладает желчегонным, а также гепатопротекторным действием. Содержащиеся в артишоке аскорбиновая кислота, каротин, витамины В₁ и В₂, инулин способствуют нормализации обменных процессов.

Для определения острой токсичности хофитола пользовались “табличным экспресс - методом” В.Б. Прозоровского. В основе метода лежит предложение использовать испытуемые вещества в дозах, которые расположены по логарифмической шкале с интервалом 0,1, а все возможные результаты LD₅₀, и их ошибки рассчитаны по программе пробит – анализа на ЭВМ. Препарат вводили подопытным животным: белым крысам - самцам

линии “WISTAR” и белым мышам-самцам линии “C57BL/6” внутрибрюшинно и внутрижелудочно (через атравматический зонд).

Подострую и хроническую токсичность хофитола изучали на белых крысах самцах и самках линии “WISTAR”. Препарат вводили животным перорально в течение 30 (подострый опыт) и 90 дней (хронический опыт) через атравматический зонд. В течение всего опыта наблюдали за клиническим состоянием животных, поведенческими реакциями, температурой тела, потреблением корма и воды; проводили взвешивание крыс. По истечении указанных сроков белых крыс усыпляли под эфирным наркозом и проводили вскрытие.

Гепатопротекторные и антиоксидантные свойства изучали на белых крысах-самцах линии “WISTAR” массой 140-180 г. Интоксикацию печени проводили с помощью четыреххлористого углерода (CCl_4), который вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 0.4 мл/кг (50% раствор на вазелиновом масле) ежедневно в течение четырех суток. При исследовании гепатопротекторного свойства хофитола (30 и 50 мг/кг), препаратом сравнения служил карсил (20 мг/кг). Препараты вводили животным внутрибрюшинно, два раза в день в течение 7 суток (в течение четырех суток вместе с четыреххлористым углеродом и трое суток после окончания инъекций токсического агента).

Гематологические показатели определяли на автоматическом анализаторе “Micros - 60” (Франция), где подсчет форменных элементов крови основан на изменении импеданса, генерированного прохождением клетки через калиброванную микроаппаратуру (кондуктометрический метод).

Для выведения лейкограммы делали мазки крови на предметных стеклах с последующим их окрашиванием по методу Май-Грюнвальда. Подсчет количества клеток в мазках крови проводили четырехпольным способом по Шиллингу.

Биохимические показатели сыворотки крови определяли на полуавтоматическом анализаторе “Clima – MC 15” (Испания) с использованием готовых наборов реактивов производства Bioson (Германия), Ольвекс (Россия), Vital (Россия).

Уровень свободнорадикального и перекисного окисления липидов оценивали по следующим методам: определение общей окислительной активности (ООА) по окислению Твина – 80, а общей антиоксидантной активности (ОАА) по ингибированию окисления Твина – 80. А также с помощью хемиллюминисцентного метода (биохемиллюминометра БХЛ – 06) основанного на каталитическом разложении перекиси ионами металла с переходной валентностью – двухвалентным железом и образовании при этом свободных радикалов в результате реакции Фентона: $\text{ROOH} + \text{Fe}^{2+} = \text{RO}^+ + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$. Образующиеся свободные радикалы RO^+ и OH^- в присутствии биологического субстрата вступают в ряд реакций, приводящих к образованию неустойчивого тетроксидов, распадающегося с выделением кванта света в ходе реакции в течение минуты и более поздней инициации процесса. Амплитуда быстрой вспышки зависит от скорости окисления ионов двухвалентного железа и образования в крови гидроперекисей липидов. Длительность латентного периода коррелирует с антиокислительной активностью крови, а величина светосуммы хемиллюминисценции определяет способность липидов крови подвергаться окислению.

Для гистологического исследования материалом служили кусочки печени крыс, толщиной 0,5 см, фиксированные в 10% нейтральном формалине. Фиксированный материал промывали водой, обезвоживали проводкой через спирты в возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике (Меркулов Г.В., 1968). Из парафиновых блоков готовили гистологические срезы толщиной 4 – 6 микрон, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикроиндигокармином.

Из части фиксированного материала готовили гистологические срезы на замораживающем микротоме (толщиной 6 – 8 микрон), что позволило сохранить в клетках жир. Эти срезы окрашивали суданом III с докраской гематоксилином. Оценка и описание гистологических срезов производилась с помощью бинокулярного микроскопа «Микмед» («Петролазер»). Фотографирование гистопрепаратов осуществлялось при помощи цифрового фотоаппарата Olympus SP 350.

В ходе клинических испытаний хофитол в терапевтических дозах назначали собакам, поступившим в клинику с хроническими болезнями печени. До лечения и через три недели терапии, включавшей хофитол, осуществляли контроль восьми биохимических показателей крови: АЛТ, АСТ, общий белок, билирубин, ЛДГ, холестерин, щелочная фосфатаза, мочевины.

Цифровые данные подвергнуты статистической обработке. Различия между относительными величинами оценивали с помощью критерия Стьюдента, рассчитанного по формуле для относительных величин.

Автор выражает благодарность и глубокую признательность научному руководителю – доктору биологических наук, профессору Андреевой Н.Л., доктору ветеринарных наук, профессору Соколову В.Д., коллективу ветеринарной клиники Центрального района г. Санкт-Петербурга за консультации, методическую и практическую помощь в проведении исследований. Особая благодарность доктору биологических наук Андросову Н.С., как специалисту в области токсикологии и биохимии.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Исследование безвредности хофитола

Была изучена острая, подострая и хроническая токсичность препарата хофитол. Для определения показателей острой токсичности хофитол в различной дозировке вводили белым мышам и крысам внутрибрюшинно и внутрижелудочно (через атравматический металлический зонд). Об эффективности препарата судили по выживаемости животных. Для определения LD_{50} хофитола и ее ошибки пользовались “табличным экспресс - методом” В.Б. Прозоровского. Применяемые дозы превышали терапевтические в 50 и более раз. По принятой классификации токсичности препаратов (Медведь Л.И., 1964), хофитол по степени токсичности относится к 4 классу – малотоксичные (LD_{50} свыше 1000 мг/кг). После введения препарата за животными наблюдали в течение 14 дней. Общее состояние их было удовлетворительное, шерстный покров был блестящим, волос плотно удерживался в волосяных луковицах. Движения всегда были координированы.

Определение подострой и хронической токсичности проводили на белых крысах самцах и самках линии «ВИСТАР». Хофитол вводили внутрижелудочно с помощью шприца и иглы с оливкой на конце, в дозе из расчета на сухое вещество 80 мг/кг и 800 мг/кг. Из-за сложности введения препарата два раза в сутки дозы увеличили в два и двадцать раз и вводили однократно в течение 30 дней (подострая токсичность) и 90 дней (хроническая токсичность). Полученные данные показали, что введение хофитола во всех изученных дозах не выявило достоверных отличий в подопытных группах по отношению как к фону, так и к контролю. Так же не наблюдали статистических различий среди самцов и самок.

Таким образом, применение препарата хофитол в дозах 80 и 800 мг/кг в течение 30, 60 и 90 дней не оказывает токсического действия на организм лабораторных животных – белых крыс.

3.2 Гепатопротекторные и антиоксидантные свойства хофитола

Из целого ряда гепатотропных ядов наибольшее распространение для моделирования экспериментального гепатита получил четыреххлористый углерод (CCl_4). Одним из ключевых звеньев патогенеза отравления четыреххлористым углеродом, как и многими другими химическими веществами, является тканевая гипоксия (Кигель Г.Б., 1978). При введении животным этого яда в печени обнаруживается целый ряд морфофункциональных изменений (в том числе дистрофические нарушения, активация свободнорадикального окисления липидов) (Holland J.J., 1980, Shubert M., 1992).

Для моделирования гепатита четыреххлористый углерод вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 0.4 мл/кг (50% раствор на вазелиновом масле) ежедневно в течение четырех суток (Батрак Г.Е., 1979, Куценко С.А., 2004). При исследовании гепатопротекторного действия хофитола (30 и 50 мг/кг), препаратом сравнения был карсил (20 мг/кг). Данные препараты вводили животным внутрибрюшинно два раза в сутки в течение 7 суток (в течение четырех суток вместе с CCl_4 и трое суток после окончания инъекций четыреххлористого углерода) (табл. 2).

Антиоксическую функцию печени оценивали по продолжительности гексеналового сна, отражающего состояние микросомальной ферментативной системы, метаболизирующей ксенобиотики. Гексенал (2% водный раствор) вводили животным с токсически поврежденной печенью внутрибрюшинно в дозе 80 мг/кг (Батрак Г.Е., 1979). Терапевтическую эффективность гепатопротекторов оценивали по их действию на морфологические и биохимические показатели печени и сыворотки крови подопытных животных. Крыс декапитировали под эфирным наркозом, проводили патологоанатомическое вскрытие и гистологическое исследование.

Клиническая картина в группе крыс, получавших CCl_4 без лечения, характеризовалась гиподинамией, заторможенностью, взъерошенностью

шерсти и неопрятностью животных. Они хуже набирали вес, чем остальные крысы.

Таблица 1

Масса крыс при введении гепатопротекторов
и четыреххлористого углерода

| Группа животных | контроль (физ.р-р) n=12 | CCl ₄ n=12 | хофитол (30 мг/кг) + CCl ₄ , n=12 | хофитол (50 мг/кг) + CCl ₄ , n=12 | карсил (20 мг/кг) + CCl ₄ , n=12 |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|---|---|--|
| Масса крыс до опыта, г | 166,4 ± 2,3 | 147,6± 2,5 | 155,4 ± 3,3 | 148,6±3,5 | 162,0± 3,8 |
| Масса крыс после опыта, г | 169,4 ± 3,1 | 142,3 ± 2,1 | 158,8± 3,6 | 152,0± 2,9 | 164,8± 4,5 |

Интоксикация четыреххлористым углеродом сопровождалась снижением массы тела. При последующем лечении хофитолом и карсилом наблюдали прирост массы тела (табл.1).

Результаты исследований представленные в таблице 2 свидетельствуют о том, что применение четыреххлористого углерода вызывает повышение уровня свободных радикалов (ООА) в плазме крови. Концентрация ООА в группе III (хофитол 30 мг/кг) была ниже в 1,1 раза, а при дозе 50 мг/кг в 1,3 раза по сравнению со II группой животных, которым вводили четыреххлористый углерод. При лечении карсилом (20 мг/кг) концентрация ООА снижалась в 1,13 раза.

Концентрация общей антиоксидантной активности (ОАА) в группе лечения хофитолом (30 мг/кг) была выше в 1,1 раза, а при дозе 50 мг/кг в 1,3 раза по сравнению с группой крыс, которым вводили только четыреххлористый углерод. При назначении карсила (20 мг/кг) концентрация ОАА была выше в 1,1 раза, по сравнению со II группой (CCl₄).

Таблица 2

Влияние хофитола на уровень свободнорадикального окисления и биохимические показатели крови крыс при отравлении четыреххлористым углеродом

| Исследуемые показатели | Группы животных | | | | |
|---|--------------------------|-------------------------|--|--|---|
| | контроль (физ.р-р), n=12 | CCl ₄ , n=12 | хофитол (30 мг/кг) + CCl ₄ , n=12 | хофитол (50 мг/кг) + CCl ₄ , n=12 | карсил (20 мг/кг) + CCl ₄ , n=12 |
| Общая оксидантная активность ООА, % | 5,44 ± 1,2 | 9,13 ± 1,4* | 8,26 ± 1,4* | 6,95 ± 1,7 | 8,08 ± 1,8 |
| Общая антиоксидантная активность ОАА, % | 11,96 ± 0,4 | 10,2 ± 0,9 | 10,9 ± 0,8 | 13,6 ± 0,6 | 11 ± 0,5 |
| Светосумма S | 12,95 ± 0,4 | 11,39 ± 0,5 | 12,61 ± 0,7 | 13,20 ± 0,67 | 12,43 ± 0,56 |
| Антиоксидантная активность S/STmax усл. ед. | 7,66 ± 0,85 | 7,32 ± 0,6 | 7,92 ± 0,6 | 8,27 ± 0,25 | 8,04 ± 0,5 |
| Общий белок, г/л | 50,7 ± 3,04 | 43,1 ± 1,4 | 46,6 ± 0,95 | 49,7 ± 1,13 | 45,9 ± 1,65 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 2,4 ± 0,24 | 6,9 ± 0,54 | 4,3 ± 0,21 | 2,8 ± 0,31 | 3,5 ± 0,31 |
| Холестерин, ммоль/л | 0,87 ± 0,5 | 1,50 ± 0,5 | 1,12 ± 0,2 | 0,95 ± 0,4 | 0,89 ± 0,3 |
| Аланинамино-трансфераза АЛТ, МЕ/л | 88,6 ± 14,0 | 188,4 ± 12,3 | 153,2 ± 19,2 | 86,3 ± 9,4 | 155,3 ± 17,5 |
| Аспартагамино-трансфераза АСТ, МЕ/л | 240,4 ± 12,1 | 414,2 ± 22,3 | 341,7 ± 21,5 | 239,1 ± 13,4 | 361,6 ± 16,7 |
| АСТ/АЛТ | 2,7 | 2,20 | 2,23 | 2,8 | 2,24 |
| Время гексеналового сна, мин. | 41,2 ± 3,1 | 88,3 ± 1,3 | 58,2 ± 1,8 | 63,2 ± 1,0 | 59,2 ± 1,3 |

Примечание: * - различие достоверно ($p < 0,05$): группы, где применяли CCl₄, - по сравнению с контрольной и этой же группой по отношению к исследуемым препаратам (n – количество животных).

В группе лечения хофитолом (30 мг/кг) светосумма S и S/STmax повышались в 1,1 раза, при дозе 50 мг/кг светосумма S повысилась в 1,14 раза, S/STmax в 1,13 раза по сравнению с группой животных, где вводили CCl₄. При использовании карсила (20 мг/кг) светосумма S и S/STmax повышались в 1,1 раза, относительно группы, где лечение не применяли.

Антиоксидантная активность хофитола соответствовала его гепатопротекторным свойствам, о чем свидетельствовали показатели биохимических исследований. В крови у животных второй группы, которым вводили четыреххлористый углерод в течение 7 дней, возрастала активность АСТ, АЛТ в 2,1 раза, уровень холестерина повышался в 1,7 раза, содержание общего билирубина увеличилось в 2,9 раза по сравнению с показателями у животных группы контроля. Отношение АСТ/АЛТ уменьшилось до 2,20, а у животных контрольной группы оно составляло 2,71. Концентрация общего белка снижалась на 15%.

У крыс третьей группы, которых лечили хофитолом (50 мг/кг) активность АСТ уменьшилась 1,7 раза, АЛТ в 2,2 раза. Снижалось содержание общего билирубина в 1,8 раза, холестерина в 1,6 раза, а содержание белка в крови увеличивалось до 12%. Отношение АСТ/АЛТ повысилось до 2,3 (при отравлении четыреххлористым углеродом составляла 2,2).

Длительность гексеналового сна при CCl₄ – гепатите увеличивалась примерно в 2 раза – до $88,3 \pm 1,3$ мин, в контроле $41,2 \pm 3,1$. При введении препарата хофитол этот функциональный показатель деятельности систем биотрансформации ксенобиотика в печени нормализовался до $58,2 \pm 1,8$ мин при дозе 30 мг/кг, и $63,2 \pm 1,0$ мин при дозировке 50 мг/кг. Карсил (20 мг/кг) снижал длительность гексеналового сна, что составляло $59,2 \pm 1,3$ мин.

При гистологическом исследовании у животных, получавших четыреххлористый углерод в паренхиме печени наблюдали: нарушение балочного строения; выраженную жировую дистрофию гепатоцитов как в центре, так и на периферии печеночных долек, участки очагового некроза

гепатоцитов. После лечения хофитолом у животных признаки пролиферативного гепатита были менее выраженными по сравнению с группой, где лечение не проводили. Также встречались признаки регенерации печени.

3.3. Клинические исследования

Для клинических испытаний терапевтической эффективности хофитола по принципу аналогов подобрали 22 собаки различных пород и пола, поступивших в клинику с хроническими болезнями печени. Клинико-физиологическое состояние больных собак характеризовалось угнетенным состоянием, общей слабостью, анорексией, слабой реакцией на внешние раздражители. Кожа у всех больных животных была сухая, не эластичная с тусклой взъерошенной шерстью. В области живота, спины и корня хвоста у 93,75% больных собак наблюдали очаговый зуд. Почти у половины исследуемых нами животных отмечали анемию, слизистых оболочек, у 37,5% регистрировали диарею, которая сменялась запорами. Рвоту наблюдали у 43,75%, метеоризм кишечника у 18,75%.

В ходе испытания у собак проводили исследования 8 биохимических показателей крови до лечения и через 3 недели терапии хофитолом. Препарат назначали перорально в дозе 0,2/10 кг 2 раза в день.

При исследовании первого отбора крови, взятой у собак при поступлении, выявили повышение показателей АЛТ, АСТ, билирубин, ЛДГ, холестерин, щелочная фосфатаза, мочевины – что говорило о повреждении печени. Уменьшение количества общего белка свидетельствовало о снижении синтетической функции печени, развившейся в результате патологии органа.

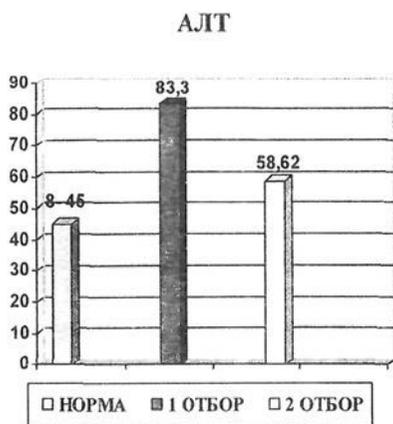


Рис. 1. Динамика активности АЛТ (МЕ/Л)

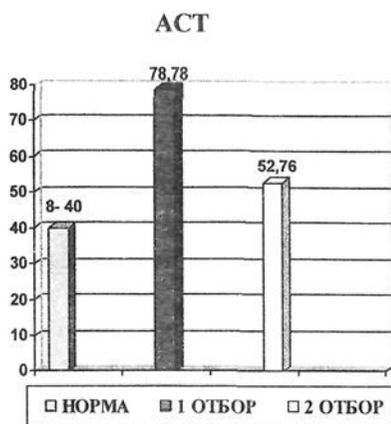


Рис. 2. Динамика активности АСТ (МЕ/Л)

После трехнедельного курса терапии, включавшей хофитол, наблюдали улучшение общего состояния у всех исследованных собак: восстанавливался аппетит, животные становились более активными, прекращались случаи диареи и рвоты. Признаки кожного зуда отсутствовали, на поврежденных участках кожа очищалась от корочек. На 30 день исследования у собак наблюдали на пораженных участках активный рост волос. Причем волос приобретал заметный блеск. Для повторного проведения комплекса биохимических исследований были взяты пробы крови у каждого животного.

Биохимические исследования крови животных свидетельствовали о нормализации всех определяемых нами показателей, что подтверждало гепатопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное действие хофитола.

ОБЩИЙ БЕЛОК

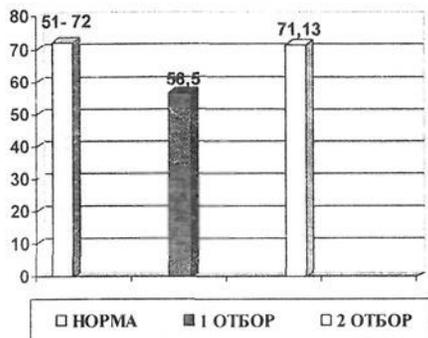


Рис.3. Показатели общего белка (г/л)

ЛДГ

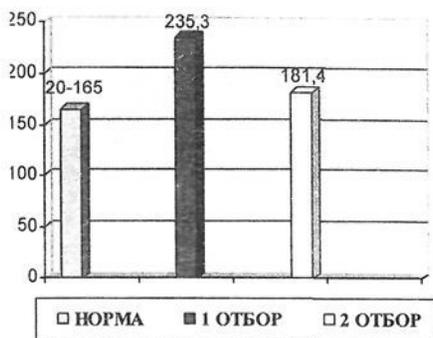


Рис.4. Динамика активности ЛДГ (МЕ/л)

На рис.1, 2, 3, 4 приведены графические изображения динамики показателей АЛТ, АСТ, общего белка, ЛДГ.

1 отбор – показатель на момент поступления животного в клинику

2 отбор – показатель при повторном исследовании через 3 недели терапии хофитолом.

Таким образом, в результате лечения гепатопротектором хофитолом на протяжении трех недель наблюдалась положительная динамика, как при клиническом осмотре, так и по показателям биохимии крови.

4. ВЫВОДЫ

1. Установлена возможность использования фитопрепарата хофитол в качестве эффективного гепатопротектора в ветеринарии.
2. Препарат, использованный в течение 90 дней в терапевтической и десятикратно превышенной дозе, не проявлял токсического действия на основные жизненно важные системы организма: сердечно-сосудистую, дыхательную, выделительную, а также на функцию печени и на показатели гомеостаза.
3. Хофитол не оказывал негативного действия при определении острой токсичности при дозе в 50 раз выше терапевтической.
4. Биофлавоноиды, входящие в состав хофитола, проявляют анаболическое действие, что свидетельствует о коррекции белково-энергетического обмена.
5. Анаболическое действие препарата хофитол не влияет отрицательно на другие виды обмена веществ.
6. Гепатопротекторное действие препарата хофитол, сопоставимо с действием такого гепатопротектора как карсил.
7. Хофитол улучшает дезинтоксикационную функцию печени, снижает процесс перекисного окисления (в дозе 50 мг/кг ОАА повысилась в 1,3 раза, светосумма S в 1,14 раза, S/STmax в 1,13 раза по сравнению с группой животных без лечения), проявляя, тем самым, антиоксидантное действие.
8. При использовании хофитола в дозе 0,2/10 кг в течение 3-х недель у собак с хроническими болезнями печени улучшается общее состояние, нормализуются биохимические показатели крови (АЛТ снизилась в 1,42 раза, АСТ в 1,5 раза, ЛДГ в 1,3 раза, средний уровень белка сыворотки крови повысился на 14,63 г/л по сравнению с таковыми показателями животных до лечения. А также сокращаются сроки лечения и реабилитации по сравнению с существующими методами.

5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Флавоноидсодержащий фитопрепарат хофитол может быть использован для профилактики и лечения плотоядных (собак), страдающих хроническими болезнями печени. Это позволяет расширить и оптимизировать арсенал лекарственных средств и медикаментозное обеспечение терапии при болезнях печени, за счет эффективности и безвредности указанного препарата вследствие его растительного происхождения (особенно актуально у геронтологического контингента больных животных).
2. Разработаны рекомендации по применению препарата хофитол в ветеринарии для плотоядных животных.
3. Полученные результаты используются в учебном процессе на кафедре фармакологии и токсикологии ФГОУ ВПО “Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины”.

6. СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Андреева Н.Л. Гепатопротекторные и антиоксидантные свойства хофитола / Н.Л. Андреева, Н.С. Андросов, А.В. Брытов // Учен. зап. Санкт – Петербургского гос. мед. университета им. акад. И. П. Павлова. - СПб., 2006. - Т. XIII, №3. - С. 80 – 81.
2. Брытов А.В. Гепатопротекторы растительного происхождения / А.В. Брытов // Экспресс-информация «Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки». - СПб., 2005. - №16. – С.15.
3. Брытов А.В. Использование карсила и хофитола при гепатите у белых крыс / А.В. Брытов // Экспресс-информация «Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки». - СПб., 2006. - №17. – С. 17 – 18.
4. Брытов А.В. Определение токсичности четыреххлористого углерода на лабораторных / А.В. Брытов // Экспресс-информация «Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки». - СПб., 2006. - №17. – С. 18 – 19.
5. Андреева Н.Л. Острая токсичность хофитола / Н.Л. Андреева, А.В. Брытов // Материалы науч. междунар. конф. профессорско-преподават. состава, науч. сотрудников и аспирантов СПбГАВМ. – СПб., 2007. – С.13-14.
6. Андреева Н.Л. Гексеналовая проба, как метод определения гепатопротекторных свойств хофитола и карсила / Н.Л. Андреева, Н.С. Андросов, А.В. Брытов // Материалы 61-й науч. конф. молодых ученых и студентов СПбГАВМ. – СПб., 2007. – С. 32.
7. Соколов В.Д. Гистоморфологическая оценка эффективности хофитола в эксперименте с четыреххлористым углеродом / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, Н.С. Андросов, А.В. Брытов // Международный вестник ветеринарии. – 2007. № 1. - С. 43-46.

Подписано в печать 02.04 2007. Бумага офсетная. Гарнитура Таймс
Объем 1,5 п.л., Тираж 100 экз. Заказ № 01-04 – 2007

Отпечатано с оригинал-макета заказчика
в типографии ООО «Политон»
198096, Санкт-Петербург, пр. Стачек, 82
тел. 784-13-35