Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

### НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГЕРАСИМОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

**УДК: 615.244:615.322:616.36-002:635.656:577.125**

ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ

З ТРАВИ ГОРОХУ ПОСІВНОГО - ПІФЛАМІНУ

 **14. 03. 05 – фармакологія**

Автореферат

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата фармацевтичних наук**

## Харків – 2003

## Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Центральній науково-дослідній лабораторії Національного фармацевтичного університету, Міністерство охорони здоров׳я України.

#### Науковий керівник: **доктор фармацевтичних наук, професор**

#### ЯКОВЛЄВА Лариса Василівна**,**

#### **Національний фармацевтичний університет,**

#### **завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії**

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**ДЕВ′ЯТКІНА Тетяна Олексіївна,**

Українська медична стоматологічна академія,

професор кафедри експериментальної та клінічної

фармакології

доктор медичних наук, професор

**СТЕПАНЮК Георгій Іванович,**

Вінницький національний медичний університет

ім. М.І.Пирогова,

завідувач кафедри фармакології з курсом клінічної

фармакології

**Провідна установа:** Харківський державний медичний університет МОЗ України, кафедра фармакології з медичною рецептурою,

м. Харків

Захист відбудеться “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2003 року о \_\_\_\_ годині на засіданні

спеціалізованої вченої ради Д. 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2003 р.

Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради Л.М. Малоштан

##### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За останні роки відмічається суттєве підвищення чисельності людей з захворюваннями печінки, серед яких токсичні ураження органу складають 9 % (Дегтярева И.И., 2000). Важливість проблеми зумовлена несприятливою екологічною ситуацією в Україні, повсюдним використанням у побуті хімічних речовин, зловживанням алкоголем, поліпрагмазією у медичній практиці та іншими факторами навантаження на центральний орган метаболізму – печінку. Вказані фактори тримають орган у стані підвищеної функціональної активності та призводять до його виснаження (Голубчиков М.В., 2000; Підручна С.Р., 1998). До того ж, складна економічна ситуація в Україні обумовлює необхідність поповнення фармацевтичного ринку недорогими лікарськими засобами, що можливо за рахунок розширення асортименту вітчизняних препаратів. Вищезазначене є обґрунтуванням пошуку нових ефективних препаратів з гепатопротекторною дією.

Патогенетично обґрунтованим у фармакотерапії токсичних гепатитів є використання гепатозахисних лікарських засобів, які б виявляли антиоксидантну дію, коригували порушення метаболічних процесів та підвищували антитоксичні властивості печінки (Деримедвідь Л.В., 1995). Враховуючи тенденцію хвороб печінки до хронізації та труднощі у виборі препаратів при тяжких порушеннях функції органу, адекватну фармакологічну регуляцію патологічного процесу можуть забезпечити препарати, які поряд з вираженим ефектом не виявляли б негативного впливу при тривалому вживанні.

Усім цим вимогам відповідають фітопрепарати, важливими особливостями яких є широкий діапазон терапевтичних доз, здатність активно впливати на уражені мембранно-клітинні структури і метаболічні процеси, висока біодоступність, м'яка дія на організм та фізіологічна корекція порушених функцій, низькі токсичність та алергенність і у багатьох випадках - ціна (Бабак О.Я., Соломенцева Т.А., 1998). Враховуючи вищезазначене, як перспективну сировину для створення вітчизняного гепатопротектора було вибрано траву гороху посівного (Pisum sativum L. род. Бобових (Fabaceae)), яка містить поліфенольні сполуки, амінокислоти та інші біологічно активні речовини (БАР), що забезпечують гепатопротекторну дію. Горох широко вирощується в нашій країні як сільськогосподарська культура, і його надземна частина є економічно вигідною сировинною базою для одержання лікарського препарату, бо використовується після збору врожаю насіння.

**Зв′язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України “Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, у тому числі продуктів бджільництва, для дорослих та дітей” (№ Державної реєстрації 0198U007008).

**Мета і завдання дослідження**. Метою даної роботи стало експериментальне обґрунтування використання в медичній практиці нового гепатозахисного препарату піфламіну для патогенетичного лікування токсичних гепатитів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Вивчити антиоксидантну дію субстанції піфламіну в системах in vitro та in vivo та елементи механізму цієї дії.
2. Дослідити мембраностабілізувальні властивості таблеток піфламіну.
3. Вивчити механізми протизапальної активності таблеток піфламіну.
4. Дослідити ефективність субстанції й таблеток піфламіну на експериментальних моделях токсичних гепатитів з гострим, субхронічним і хронічним перебігом у щурів.
5. Провести порівняльний аналіз ефективності піфламіну та силібору при експериментальних гепатитах за основними критеріями гепатозахисної дії.
6. Визначити показники гострої токсичності субстанції й таблеток піфламіну.
7. Визначити вплив субстанції і таблеток піфламіну на основні функції шлунково-кишкового тракту.

*Об′єкт дослідження* − субстанція піфламіну, одержана з трави гороху посівного на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету доцентом Ковальовою А.М., і таблетки "Піфламін", які розроблені на дослідному заводі ДНЦЛЗ і містять 125 мг діючої субстанції.

*Предмет дослідження.*  Фармакологічна активність субстанції і таблеток піфламіну при патологіях печінки.

*Методи дослідження.* При виконанні дисертаційної роботи були використані фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, гістологічні методи дослідження та методи математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше вивчені фармакологічні властивості комплексу БАР з наземної частини гороху посівного та розробленого на його основі препарату "Піфламін". Встановлена виражена антиоксидантна, мембраностабілізувальна, протизапальна активність піфламіну і його спроможність нормалізовувати судинну проникність. Зазначені фармакологічні властивості піфламіну обумовили його гепатозахисну дію і ефективність при гострих і хронічних ураженнях печінки токсичної етіології. Доведено, що піфламін є відносно нешкідливою речовиною, не має ульцерогенних властивостей, не впливає на секрецію і кислотність шлункового соку, підвищує перистальтику кишечника. Одержані результати підтверджують доцільність використання піфламіну при токсичних гепатитах.

Новизна роботи підтверджена патентом № 30879А від 15.12.2000 р. на субстанцію та таблетки піфламіну, які виявляють гепатопротекторну дію.

**Практичне значення одержаних результатів.** Таблетки піфламіну пройшли повний комплекс доклінічних і клінічних досліджень і дозволені ДФЦ МОЗ України (протокол № 9 від 25.10.01) для впровадження у медичну практику як засіб для патогенетичного лікування токсичних гепатитів. Промисловий випуск препарату планується здійснювати на дочірньому підприємстві “ДЗ ДНЦЛЗ” ДАК “Укрмедпром”.

Результати дисертаційної роботи є фрагментом доклінічного вивчення нового гепатопротектора піфламіну.

**Особистий внесок здобувача**. Разом з науковим керівником визначені мета, завдання, розроблені методичні підходи, згідно з якими відібрані моделі та методи для виконання експериментальної частини дисертаційної роботи. Особисто проведені: патентно-інформаційний пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз та систематизація отриманих результатів, сформульовані висновки дисертації. В наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом наведені результати власних експериментальних досліджень, прийнята участь в аналізі й узагальненні отриманих даних, у написанні статей.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи викладені і обговорені на IV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (м.Тернопіль, 2000); 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences, (Budapest, Hungary, 2000); V Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених, приуроченому до 10-ї річниці незалежності України, (м.Тернопіль, 2001); науково-практичній конференції “Сучасні проблеми фармацевтичної науки і практики” (м.Харків, 2001); республіканській науково-практичній конференції “Досягнення і перспективи розвитку у клініці внутрішніх хвороб”, (м. Харків, 2001); науково-практичній конференції «Лекарства – человеку», (м. Харків, 2001, 2002); науково-практичній конференції (з міжнародною участю) “Клінічна фармакологія метаболічних коректорів, взаємодія ліків в клінічній практиці”, (м. Вінниця, 2002); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції (з міжнародною участю) «Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов», (м. Харків, 2002); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Фармація XXI століття”, (м. Харків, 2002); наукових семінарах ЦНДЛ НФаУ.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт. З них - 6 статей (в тому числі 4 роботи у наукових фахових виданнях), 8 тез доповідей (з них 1 – за кордоном), 1 патент.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), матеріалів та методів досліджень (розділ 2), 3-х розділів експериментальних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел. Загальний об′єм дисертації складає 146 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 31 таблицею, 26 рисунками, 1 схемою. Перелік використаних джерел містить 301 джерело літератури, з них 62 - іноземні.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи.** Піфламін містить комплекс біологічно активних речовин, основними з яких є поліфеноли (флавоноїди і гідроксикоричні кислоти), амінокислоти, олігосахариди, гетерополісахариди, макро- та мікроелементи.

Фармакологічні дослідження проведені на мишах та щурах, які були вирощені у віварії ЦНДЛ НФаУ та утримувались на стандартному раціоні у відповідності з санітарно-гігієнічними нормами (“Доклінічні дослідження лікарських засобів” (методичні рекомендації), 2001).

 Основним препаратом порівняння служив аналог піфламіну за гепатозахисною дією – вітчизняний рослинний поліфенольний гепатопротектор силібор, який широко використовується в медичній практиці. В дослідженнях, проведених в умовах in vivo, силібор вивчали в дозі ED30 за гепатозахисною дією - 25 мг/кг (Дроговоз С.М. та ін., 1998).

На першому етапі досліджень вивчали антиоксидантну активність піфламіну. В системі in vitro визначали сумарну антиокисну активність за методом Клебанова Г.І. зі співавт. (1988). Для підтвердження даної активності в системі in vivo використовували модель гострого тетрахлорметанового гепатиту у мишей (Слышков В.В., 1992). Дослідження проводили у порівнянні з класичним антиоксидантом - вітаміном Е та силібором. Ефективні дози піфламіну за антиоксидантною активністю визначали інтегрально за позитивною динамікою показників: масового коефіцієнту печінки (МКП) (“Доклінічні дослідження лікарських засобів” (методичні рекомендації), 2001), вмісту у гомогенаті печінки компоненту антиоксидантної системи (АОС) - відновленого глутатіону (GSH) (Beutler E.D. et al., 1963) і продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) - малонового діальдегіду (МДА) (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г.,1977) і дієнових кон’югатів (ДК) (Стальная И.Д., 1977).

Для з′ясування деяких сторін механізму антиоксидантної дії піфламіну досліджували його антирадикальну активність в модельних системах in vitro, які створюють умови для генерації гідроксильних радикалів (Halliwell B. et al., 1987) та супероксиданіонів (Misra H.P., Fridovich I., 1972), а також оцінювали комплексоутворюючі властивості препарату в умовах аскорбатіндукованого ПОЛ при різних концентраціях іонів заліза (II) - каталізаторів вільнорадикального окиснення (ВРО) (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972).

Мембраностабілізувальні властивості піфламіну оцінювали за його впливом на ступінь спонтанного гемолізу еритроцитів в умовах in vivo за Jager F.C. (Вороніна Л.М. зі співав., 1996) і на вміст мембранозв′язаного ферменту цитохрому Р-450 при аскорбатзалежному ПОЛ мікросом печінки в системі in vitro (Omura T., Sato R., 1964). Дослідження мембранотропності піфламіну в умовах in vitro та сумарної антиоксидантної, антирадикальної, комплексоутворюючої активності виконані на базі БІН при Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна.

Дослідження протизапальних властивостей піфламіну проводили згідно з Методичними рекомендаціями (“Доклінічні дослідження лікарських засобів”, 2001) на моделях карагенінового, зімозанового набряків та декстранового запалення з використанням референс-препаратів: силібору, вольтарену, кверцетину, модельної речовини BW 755 С. Вплив піфламіну на судинно-тканинну проникність в осередку запалення визначали за методом Голікова П.П. (1964).

Вивчення гепатозахисних властивостей піфламіну при пероральному введенні в лікувально-профілактичному режимі проводили на моделях гострого, субхронічного і хронічного гепатиту, викликаних гепатотоксинами: тетрахлорметаном, парацетамолом, тетрацикліном та комбінацією тетрахлорметану з етанолом (“Доклінічні дослідження лікарських засобів” (методичні рекомендації), 2001). Вказані моделі адекватні захворюванням печінки у людини.

Функціональний стан печінки і лікувальний ефект піфламіну на всіх відтворених моделях оцінювали за біохімічними показниками сироватки крові, гомогенату тканини печінки і жовчі, за МКП, а також за результатами гістоморфологічного аналізу структури печінки уніфікованими методами електронної (Гайдер Г., 1974) та світлової мікроскопії з напівкількісною оцінкою змін (Автандилов Г.Г., 1980, Волкова О.В., 1982).

Критерієм стану системи “ПОЛ/АОС” були рівень МДА, ДК і GSH, які визначали так, як наведено раніше, гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) - за методикою Гаврилова В.Б. зі співавт. (1983), а також активність супероксиддисмутази (СОД) за методом Брусова О.С. зі співавт. (1976) і каталази за методом Королюк М.А. зі співавт. (1988). Вказані показники визначали у сироватці крові і гомогенаті печінки. Енергозабезпеченість гепатоцитів оцінювали за рівнем глікогену у гомогенаті печінки, який визначали за методом Кемпа і Кітца (Прохорова М.И. и др., 1995). Зовнішньовидільну функцію печінки оцінювали за зміною інтенсивності жовчовиділення (“Доклінічні дослідження лікарських засобів” (методичні рекомендації), 2001), вмістом жовчних кислот і холестерину у жовчі за методом Мірошниченко В.П. зі співавт. (1978). Про поглинально-видільну функцію органу судили за тестом з бромсульфалеїном (БСФ) за Ізрайлет Л.І. зі співавт. (1976). У плазмі крові виявляли церулоплазмін модифікованим методом Равіна і фібриноген за гравіметричним методом Рутберга (Камышников В.С.,2000). У сироватці крові, використовуючи набори реактивів фірми «Lachema» (Чехія), визначали активність індикаторного ферменту холестазу - лужної фосфатази (ЛФ) за Бесеєм, Лоурі, Броком; маркерів цитолізу - аланін- та аспартатамінотрансферази (АлАТ, АсАТ) за методом Reitman S., Frankel S.A.; рівень загального білка – біуретовим методом; загальних ліпідів – за реакцією з сульфованіліновим реактивом; холестерину - за реакцією Лібермана-Бурхардта; концентрацію сечовини - за кольоровою реакцією з діацетилмонооксимом. Вміст фосфоліпідів досліджували ензиматичним методом за допомогою набору реактивів фірми “Sentinel CH“ (Італія).

Гостру токсичність піфламіну з розрахунком середньолетальних доз при пероральному і внутрішньоочеревинному введенні визначали за методами Пастушенко Т.В. зі співавт. (1975) і Літчфілда-Уілкоксона (Криштопенко С.В., Тихов М.С., 1997). Ступінь токсичності визначали за класифікацією Сидорова К.К. (1973).

Вивчення впливу піфламіну на рухову активність шлунково-кишкового тракту (ШКТ) проводили за методом Sticknay I.S. зі співавт. (1951), на стан слизової оболонки і секреторну функцію шлунка – за методом Андреєвої Н.І., Шар ової С.Д. (1978).

Обробку одержаних результатів проводили за допомогою методів математичної статистики (Иванов Ю.И., Погорелюк Р.Н.,1990)

**Дослідження фармакодинаміки субстанції та таблеток піфламіну.** У зв′язку з тим, що основним завданням даної роботи було фармакологічне вивчення і впровадження в медичну практику нового рослинного гепатопротектора, доцільно було провести дослідження складових ефектів багатогранної гепатозахисної дії: антиоксидантного, мембрано- і судиностабілізувального, протизапального, які за даними літератури (Барабой В.А., 1984; Максютина Н.П. и др., 1985) притаманні поліфенольним сполукам, що входять до складу піфламіну.

В системі in vitro при моделюванні процесу перекисного окиснення жовточних ліпопротеїдів встановлена сумарна антиоксидантна активність піфламіну у широкому діапазоні концентрацій – 250-1250 мкг/мл і здатність в найбільшій з доз інгібувати процеси ВРО на рівні 50 %.

Доказове підтвердження антиоксидантної активності піфламіну проведене на моделі гострого гепатиту, викликаного введенням мишам активатора процесів ВРО і ПОЛ - мембранотропного токсину тетрахлорметану (CCL4)(Скакун Н.П. и др.,1995). У наведених дослідах встановлені ефективні дози піфламіну за антиоксидантною активністю - 100 і 150 мг/кг. Вплив препарату в наведених дозах на значення МКП, показників інтенсивності ПОЛ і стану АОС виявився їх відновленням до вихідного рівня. За ефективністю піфламін був близьким до дії класичного антиоксиданта - вітаміна Е у дозі 50 мг/кг (Місюрьова С.В. із співав., 1999) і позитивно відрізнявся від силібору в дозі 25 мг/кг відновленням фонду GSH. Проведені дослідження обґрунтували доцільність використання доз 100 і 150 мг/кг у подальших дослідженнях фармакодинаміки препарату в умовах in vivo.

Вивчення складових механізму антиоксидантної дії піфламіну підтвердило її полікомпонентність, властиву поліфенольним сполукам (Барабой В.А., 1976), зокрема наявність прямої антирадикальної і комплексоутворюючої дії. Антирадикальні властивості відносно активних форм кисню визначені за здатністю піфламіну гальмувати руйнування дезоксирибози гідроксильними радикалами (ID50 = 400 мкг/мл) і процес окиснення адреналіну, який проходить за участю супероксиданіонів (максимальний ефект препарату спостерігався в концентрації 25 мкг/мл на рівні 29,5%). В умовах аскорбатзалежного ПОЛ піфламін у концентраціях 62,5 і 125 мкг/мл пригнічував ініціативні ланки ліпопероксидації внаслідок інактивації каталізаторів ВРО - іонів заліза (II). Силібор за даних умов не виявив комплексоутворюючої активності, у 1,5 рази поступався піфламіну за здатністю інгібувати гідроксильні радикали (ID50 = 600 мкг/мл) і виявив антирадикальну активність по відношенню до супероксиданіонів тільки на рівні 18,7 % у концентрації 6 мкг/мл.

Антиоксидантні властивості піфламіну забезпечуються комплексом БАР гороху посівного. Фенольна структура його флавоноїдів та гідроксикоричних кислот надає препарату можливості взаємодіяти з вільними радикалами, утворювати комплекси з іонами металів, сприяти відновленню та поповненню компонентів АОС в умовах гіперліпопероксидації (Барабой В.А., 1984). Наявні амінокислоти (цистеїн, метионін, гистидін, аргинін) як ендогенні метаболіти з антиоксидантною активністю забезпечують білоксинтетичні процеси та додатково захищають мембрани від пошкоджень вільними радикалами (Голиков С.Н. и др., 1986).

Відображенням антиоксидантних властивостей піфламіну став його позитивний вплив на стабілізацію мембран. Препарат в концентраціях 125 і 250 мкг/мл запобігав пошкодженню мембранопов′язаного ферменту – цитохрому Р-450 в системі in vitro та в дозі 150 мг/кг достовірно знижував ступінь спонтанного гемолізу еритроцитів in vivo. Застосування силібору в аналогічних умовах не призводило до достовірних змін виучуваних показників, що підтверджує перевагу піфламіну перед препаратом порівняння за антиоксидантними властивостями.

В патогенезі захворювань печінки важливе місце належить запальному процесу (Дроговоз С.М., Сальникова С.І., 1995), а з даних літератури (Барабой В.А., 1984; Robak Jadwiga et al., 1996) відомо, що рослинні поліфенольні сполуки здатні усувати ексудативний компонент запальної реакції. Цей ефект пов′язаний як з їх мембраностабілізувальними та антиоксидантними властивостями, так і зі здатністю інгібувати циклооксигеназний, та ліпооксигеназний шляхи метаболізму арахідонової кислоти. Наші дослідження, проведені на моделях запалення з участю різних медіаторів, дозволили встановити для піфламіну в дозі 150 мг/кг наявність протизапальної дії і припустити її можливі механізми. Дані, отримані в експерименті при відтворенні карагенінового, зимозанового набряків у щурів та декстранового запаленні вуха у мишей, дозволяють стверджувати, що в основі механізму протизапальної дії препарату лежить інгібуючий вплив на утворення лейкотриєнів (ЛТ), кінінів та серотоніну та відсутній вплив на простагландини (ПГ) (Di Rosa M. et all, 1971). Піфламін поступався за виразністю дії препаратам порівняння – вольтарену, кверцетину, модельній речовині BW 755C, але виявив перевагу перед силібором за антиліпооксигеназною активністю і схожість з ним в динаміці антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку.

Встановлений інгібуючий вплив піфламіну на ЛТ має практичний інтерес, бо може сприяти зниженню запального процесу при захворюваннях печінки (Павловский М.П. с соавт, 1994), а відсутність впливу на синтез ПГ є свідченням відсутності токсичної дії препарату в ефективній дозі 150 мг/кг на функцію печінки і здатності підтримувати її фізіологічні можливості (Яковлева Л.В., 1992).

Позитивним доповненням до механізму протизапальної активності виучуваного препарату став встановлений нами судиностабілізувальний ефект піфламіну в дозах 100 і 150 мг/кг, який виявився при підшкірному введенні щурам білка і ксилолу - факторів, що викликають підвищення проникності судин (Яковлєва Л.В., 1984). Ефект піфламіну обумовлений спроможністю поліфенолів ущільнювати тканинні і судинні мембрани і знижувати проникність судино-тканинних бар'єрів (Барабой В.А., 1984). Важливо, що піфламін стабілізує проникність судин при ксилоловому запаленні достовірно виразніше, ніж препарати порівняння - кверцетин в дозі 50 мг/кг і силібор в дозі 25 мг/кг.

Таким чином, вивчення фармакодинаміки піфламіну виявило залежність встановлених ефектів препарату від дози і дозволило визначити ефективну дозу – 150 мг/кг, в якій піфламін in vivo виявляє широкий спектр фармакологічної активності: антиоксидантну, протизапальну, мембрано- та судиностабілізувальну.

Сучасна концепція вільнорадикального пошкодження клітинних мембран як основного патогенетичного механізму при ураженнях печінки (Скакун Н.П. и др., 1995; Логинов А.С., Матюшин Б.Н., 1996), розвиток запалення і порушення проникності судин при цих захворюваннях (Яковлєва Л.В., 1984, Яковлєва Л.В., 1992) свідчать про практичну сторону отриманих результатів, які є підставою для вивчення піфламіну як гепатопротектора.

**Поглиблене вивчення гепатопротекторної активності субстанції та таблеток піфламіну на моделях гострого та хронічного гепатитів у щурів.** Широке застосування в гепатології препаратів, які містять поліфеноли і амінокислоти (Харченко Н.В, 2001), та наявність останніх у складі піфламіну обумовили вивчення гепатозахисного ефекту препарату у порівнянні з відомим рослинним поліфенольним гепатопротектором силібором.

Проведені дослідження на моделях гострих гепатитів у щурів (тетрахлорметанового (CCL4-гепатит), парацетамолового – (ПЦГ), субхронічного тетрациклінового гепатиту (ТЦГ) і хронічного гепатиту, викликаного комбінованим уведенням CCL4 і етанолу, визначили ефективну дозу піфламіну за гепатозахисною дією, яка склала 150 мг/кг.

Дослідження починали з моделювання гострого гепатиту у щурів введенням СCL4, який у експериментальних тварин викликає морфологічні і біохімічні зміни близькі до гострих уражень печінки у людини (Губський Ю.І., 1989). Активація ПОЛ вільнорадикальними метаболітами цього гепатотоксина порушує обмін речовин і енергії, функції і структуру гепатоцитів і викликає солюбілізацію ферментів протоплазматичних, мікросомальних, лізосомальних, мітохондріальних та інших мембран та їх ушкодження. Результатом цих змін є жирова дистрофія печінки (Скакун Н.П. и др., 1995; ).

Свідченням вищенаведених порушень у наших дослідах (Рис.1) було накопичення в гомогенаті печінки продуктів ПОЛ - МДА і ДК, відповідно у 1,4 та 4,6 разів, зниження вмісту та активності компонентів АОС (GSH, СОД і каталази), підвищення в 1,9 рази у сироватці крові активності маркеру цитолізу гепатоцитів АлАТ, зниження в 1,7 рази жовчовиділення та у 2 рази - вмісту холатів у жовчі.

Піфламін за умов цієї патології проявив антиоксидантні властивості: достовірно (р≤0,05) стримував накопичення МДА і знижував у 2 рази вміст ДК в печінці, нормалізовував рівень СОД і GSH. Позитивний вплив препарату на жовчоутворення пов’язаний з вираженими антиоксидантними властивостями препарату, зі спроможністю запобігати пошкодженню ферменту монооксигеназної системи цитохрому Р-450, нормалізувати енергетичні процеси. Відновлення функцій печінки відбувається також внаслідок стимуляції препаратом синтетичних процесів, що підтверджується даними електронної мікроскопії. Спостерігалась компенсаторна гіперплазія мембран гранулярної ендоплазматичної сітки, підвищення кількості рибосом та полісом, а також гранул глікогену. Зміни більшої частини зазначених показників піфламін корегував подібно до силібору, а його вплив на вміст МДА впечінці, інтенсивність жовчовиділення і концентрацію холестерину в жовчі був достовірно виразнішим (р≤0,05), ніж у референс-препарата.

**Рис.1. Вплив піфламіну на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого ССL4 –гепатиту (у % до показників відповідної інтактної групи): тут та надалі:**

 Інтактний контроль;

 Контрольна патологія;

 Силібор в дозі 25 мг/кг;

 Піфламін в дозі 150 мг/кг;

\*- відхилення показника достовірне стосовно інтактного контролю, Р≤0,05;

\*\* - відхилення показника достовірне стосовно контрольної патології; Р≤0,05;

\*\*\* - відхилення показника достовірне стосовно силібору, Р≤0,05.

**Гострий лікарський гепатит викликали введенням щурам парацетамолу, негативна дія якого на гепатоцити пов′язана з активацією ПОЛ, значним виснаженням пулу відновленого глутатіону, зв′язуванням токсичних метаболітів цього препарату з макромолекулами печінки (білками, ферментами, ДНК, РНК), що блокує обмін речовин та енергії в гепатоцитах та відіграє роль пускового механізму в розвитку їх некрозу (Ажунова Т.А., 1991). Внаслідок описаних токсичних механізмів парацетамолу у нелікованих тварин групи контрольної патології спостерігали підвищення в гомогенаті печінки рівня продуктів ПОЛ – ГПЛ, ДК та МДА відповідно у 1,2; 1,9 та 1,3 рази, активності захисного ферменту АОС – СОД, виснаження GSН та підвищення в сироватці крові маркеру цитолізу – АлАТ. Відмічено також гальмування синтезу і секреції жовчних кислот у 1,3 та 1,6 разів, зростання показника набряку органу – МКП і гіперхолестеринемію (Рис.2).**

**Рис.2. Вплив піфламіну на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого ПЦГ (у % до показників відповідної інтактної групи)**

Піфламін за умов ПЦГ виявив спроможність до захисту печінки від негативної дії парацетамолу: зменшував запалення в печінці, перешкоджав цитолізу гепатоцитів, інгібував гіперліпопероксидацію, підвищував антиоксидантний захист, стабілізував мембрани гепатоцитів і покращував обмін ліпідів. Ці зміни супроводжувались вираженою тенденцією до відновлення жовчоутворювального і жовчовидільного процесів.

Порівняння ефективності піфламіну і силібору в умовах ПЦГ показало більш виражену стабілізацію мембран гепатоцитів під дією досліджуваного об′єкту. На відміну від силібору піфламін знижував цитолітичну реакцію і інтенсивність процесів ПОЛ, що привело до зниження препаратом показника запалення в печінці - МКП. Під впливом піфламіну спостерігали також достовірно кращу (р≤0,05) за референс-препарат нормалізацію активності каталази.

Тенденція захворювань печінки до хронізації обумовила визначення терапевтичного ефекту піфламіну при субхронічному і хронічному гепатитах.

У гепатотоксичності тетрацикліну також важливе місце відводять інтенсифікації процесів ПОЛ (Дроговоз С.М. із співавт, 1999), що у наших дослідах підтверджується накопиченням продуктів ПОЛ – ГПЛ, ДК, МДА, підвищенням активності ферментів АОС – СОД і каталази (Рис.3). Деструкція мембранних ліпідів у нелікованих тварин супроводжувалась цитолізом і підвищенням активності ферментів - АлАТ і ЛФ, зниженням вмісту фосфоліпідів у сироватці крові, гальмуванням дезінтоксикаційної функції (порушення сечовиноутворення) і жовчоутворення (зокрема, секреції жовчі і синтезу жовчних кислот). Поряд з визначеним у групі тварин контрольної патології спостерігали зміни вуглеводного і ліпідного обмінів, про що свідчать відповідно зниження запасів глікогену в печінці, гіперхолестеринемія, гіперліпідемія. Вказані зміни є результатом прямої ушкоджуючої дії тетрацикліну на печінку і відбуваються внаслідок порушення гепатотоксином проникності мембран, дезорієнтації ферментних систем, гальмування тканинного дихання (ТД) і сполученого з ним окиснювального фосфорилювання (ОФ) (Коваленко В.М.,1998).

Рис.3. Вплив піфламіну на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах субхронічного ТЦГ (у % до показників відповідної інтактної групи).

На моделі ТЦГ піфламін стабілізував мембрани гепатоцитів, знижував інтенсивність вільнорадикальних процесів, підвищував антирадикальний захист організму, покращував енергозабезпеченість органу. Результатом такого впливу препарату стало поліпшення структури гепатоцитів (підвищення вмісту фосфоліпідів у сироватці крові), нормалізація детоксикуючої функції (відновлення вмісту сечовини в сироватці крові) і ліпідного та вуглеводного обмінів, про що свідчить покращення показників загального холестерину в сироватці крові та глікогену в печінці. Вплив піфламіну на жовчоутворення при ТЦГ був менш вираженим. Відзначалося підвищення рівня жовчних кислот у жовчі в 1,6 разів і тенденція до нормалізації екскреції холестерину.

На цій моделі медикаментозного гепатиту піфламін поліпшував показники перекисного статусу печінки та АОС, достовірно краще (р≤0,05) за референс-препарат знижуючи вміст ГПЛ, ДК і активність каталази. Ефективне зниження піфламіном гіперліпопероксидації корелює з усуненням препаратом цитолізу гепатоцитів і підтверджується достовірною, на відміну від силібору (р≤0,05), нормалізацією активності АлАТ. В свою чергу силібор більшою мірою посилював синтетичні процеси в печінці щурів.

Глибокі порушення в печінці спостерігались при хронічному комбінованому введенні щурам етанолу і CCl4, що пояснюється потенціюванням їх гепатотоксичності (Олейник А.Н. и др., 1994; Деримедвідь Л.В., 1995). При тривалій інтоксикації цими гепатотоксинами спостерігали збільшення активності АлАТ у сироватці крові, порушення жовчовиділення, холатоутворення і екскреції холестерину, що свідчить про розвиток цитолітично-холестатичного характеру ураження печінки (Губський Ю.И., 1989). Цитоліз гепатоцитів викликаний дефіцитом GSH та накопиченням МДА, що, як і зниження енергетичних запасів у печінці (біохімічно і гістологічно доведене зменшення глікогену) і порушення її екскреторної функції, є наслідком гіперліпопероксидації (Скакун Н.П., Ковальчук С.Ф., 1987). Порушення найбільш чутливого тесту функціонального стану печінки – жовчоутворення - пов′язано із пригніченням метаболітами CCL4, етанолу, як і продуктами метаболізму інших гепатотоксинів (парацетамолу та тетрацикліну), діяльності ферментативної системи гідроксилювання, активності ферменту транспортування жовчі - К+-Na+- АТФази та біоенергетичних процесів жовчоутворення - ТД і ОФ (Журавель О.В., 1999).

 Гепатопротекторні властивості піфламіну в умовах хронічної патології виявились подібно до силібору пригніченням активності ПОЛ, тенденцією до зменшення цитолізу, нормалізацією активності АОС, відновленням енергозабезпечення печінки, що підтверджується позитивною динамікою відповідних показників. На активацію репаративних процесів в печінці і пригнічення явищ жирової дистрофії вказувало поліпшення морфоструктури гепатоцитів. При мікроскопічних дослідженнях спостерігали збільшення кількості гранул глікогену, гіперплазію ендоплазматичного ретикулуму, значне збільшення кількості рибосом як зв'язаних з мембранами, так і вільно розташованих у цитоплазмі, підвищення кількості мітохондрій і крист у них. Піфламін краще за силібор відновлював жовчовиділення і екскреторну функцію печінки (проба с БСФ) і поступався перед препаратом порівняння за впливом на холестериногенез.

Аналізуючи дані літератури про механізми уражень печінки різними гепатотоксинами і порівнюючи їх з результатами наших дослідів, можна стверджувати, що використані нами різні гепатотоксини викликають однотипний характер порушень структури і функцій гепатоцитів, пов′язаний з пошкодженням їх плазматичних мембран, ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрій. Основною причиною цих порушень є активація процесів ВРО, яка супроводжується виснаженням АОС, роз′єднанням ТД та ОФ в мітохондріях, розвитком цитолізу, холестазу, метаболічних та функціональних змін у печінці (Скакун Н.П. и др., 1995; Ажунова Т.А., 1991). Як показали дослідження, застосування в експериментальній терапії токсичних гепатитів піфламіну підвищує стійкість печінки до патологічних впливів, підтримує структурно-функціональну цілісність мембран і метаболічні процеси в печінці. Вказана дія забезпечена антиоксидантними, мембраностабілізувальними, протизапальними та метаболічними властивостями поліфенолів, амінокислот, полісахаридів, мікро- та мікроелементів препарату. Гепатопротекторний ефект препарату проявляється покращенням жовчовидільної і жовчоутворювальної, детоксикуючої та екскреторної функцій печінки, підвищенням енергозабезпеченності органу і синтетичних процесів. При гострих гепатитах силібор поступався піфламіну за протизапальним і мембраностабілізувальним ефектами, нормалізацією жовчовиділення і холестериногенезу. При субхронічному гепатиті піфламін виявив більш виражені мембраностабілізувальні властивості і нормалізував жовчоутворення, при хронічному - виразніше за силібор стимулював видільну функцію печінки. На вивчених моделях патології піфламін виявив переваги перед референс-препаратом за антиоксидантним ефектом і стимуляцією процесів внутрішньоклітинної регенерації. Нормалізація ліпідного і вуглеводного обмінів, енергетичних процесів у печінці, відновлення її детоксикуючої функції у піфламіну на різних моделях були на рівні силібору. Отримані результати дозволяють рекомендувати піфламін для лікування гострих і хронічних токсичних гепатитів у клініці.

**Вивчення токсичності піфламіну.** Обов'язковою характеристикою лікарського препарату є його нешкідливість, що зумовило вивчення гострої токсичності піфламіну з визначенням показника ЛД50 і ступеня токсичності. Встановлено, що субстанція піфламіну належить до групи "відносно нешкідливих" за класифікацією токсичності речовин Сидорова К.К. (1973) при однократному пероральному (ЛД50 > 15000 мг/кг) і парентеральному (ЛД50 для щурів - 4150 (3450÷4880) мг/кг, для мишей – 3700 (3060÷4340) мг/кг) уведеннях, не має видової чутливості (КВЧ < 3) і характеризується широким діапазоном умовнотерапевтичних доз (ТІ > 150). Таблетки піфламіну при пероральному введенні мають ЛД50 > 15000 мг/кг, що свідчить про однаковий із силібором ступінь токсичності - “відносно нешкідливі”.

Дослідження можливого впливу піфламіну на ШКТ у дозах, ефективних за антиоксидантною та гепатозахисною активністю, встановили відсутність у препарата ульцерогенної дії та впливу на секрецію і кислотність шлункового соку на відміну від препарату порівняння, який підвищував ці показники. Посилення піфламіном перистальтики кишечнику властиве рослинним поліфенолам (Барабой В.А., 1984 ), в тому числі і біофлавоноїдам гепатопротектору - силібору.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення даних про перспективність пошуку нових гепатопротекторних засобів з антиоксидантним механізмом дії і запропоновано нове вирішення наукового завдання, що виявляється в експериментальному дослідженні рослинного препарату гепатозахисної дії піфламіну, одержаного з трави гороху посівного. Порівняння з поліфенольним гепатопротектором силібором показало, що піфламін має більш виражені антиоксидантні, мембрано- і судиностабілізувальні та протизапальні властивості, які лежать в основі гепатозахисної дії препарату.

1. Установлені ефективні дози піфламіну за антиоксидантною дією – 100 і 150 мг/кг. Визначений механізм антиоксидантної дії, який включає антирадикальну активність по відношенню до активних метаболітів кисню - гідроксильного та супероксидного радикалів, утворення хелатних комплексів з іонами заліза (II) та підвищення активності фізіологічної антиоксидантної системи. За антиоксидантною активністю піфламін не поступається перед вітаміном Е в дозі 50 мг/кг і перевершує активність силібору в дозі 25 мг/кг.
2. Піфламін стабілізує клітинні і субклітинні мембрани, про що свідчить зниження цитолізу гепатоцитів, зниження спонтанного гемолізу і підвищення резистентності еритроцитів, відновлення функцій мітохондрій, запобігання ушкодженню мембранозв’язаного ферменту цитохрому Р-450.
3. Протизапальний ефект піфламіну обумовлений його антиоксидантними властивостями, інгібуючим впливом на синтез медіаторів запалення - лейкотриєнів, кінінів і серотоніну та зниженням судинної проникності. Порівняння дії піфламіну і силібору в ізоефективних дозах за гепатозахисною активністю виявило переваги піфламіну за антиліпоксигеназною активністю і судиностабілізувальним ефектом.
4. За умов експериментального моделювання патологій печінки піфламін в дозі 150 мг/кг виявляє гепатозахисну дію, яка проявляється відновленням функціонального стану печінки і нормалізацією гомеостазу.
5. Піфламін виявляє антитоксичні властивості, про що свідчить здатність усувати наслідки негативної дії гепатотоксинів за умов гострого, субхронічного і хронічного гепатитів у щурів.
6. Отримані результати показали переваги піфламіну за гепатопротекторною дією перед силібором у виучуваних дозах, а саме за антиоксидантною, мембраностабілізувальною та протизапальною активністю, відновленням функцій печінки, стимуляцією процесів синтезу та внутрішньоклітинної регенерації, що пояснюється більш вираженими антиоксидантними властивостями піфламіну та його комплексним складом: присутністю поряд з антиоксидантами-поліфенолами амінокислот, полісахаридів, глікопротеїнів, макро- та мікроелементів, які забезпечують метаболічну дію препарату.
7. Піфламін є відносно нешкідливим, не має видової чутливості і характеризується великою широтою терапевтичної дії.
8. Піфламін не проявляє ульцерогенної дії, на відміну від силібору не виявляє гіперацидних властивостей і не впливає на секреторну функцію шлунка. В ефективній дозі за гепатозахисною дією піфламін, як і силібор, підвищує перистальтику кишечнику.
9. Піфламін призначений для застосування в патогенетичній терапії гострих та хронічних гепатитів токсичної етіології і рекомендується для поширення асортименту вітчизняних гепатопротекторів.

 **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1.Герасимова О.О. Експериментальне дослідження впливу на процеси вільнорадикального окислення нового гепатопротектора піфламіну /Медична хімія,- 2001.- Т.3.- №1.- С.44-47.

2.Герасимова О.О., Яковлєва Л.В. Корекція мембранних порушень, викликаних тетрацикліном, за допомогою нового рослинного гепатопротектора піфламіну //Медична хімія.- 2002.- Т.4.- № 1.- С.65-67(**особистий внесок здобувача:** проведені експериментальні дослідження, участь в аналізі і узагальненні отриманих даних, підготовка статті).

3.Яковлєва Л.В., Герасимова О.О. Дослідження механізмів антиоксидантної дії рослинного гепатопротектора піфламіна //Клінічна фармація.- 2002.- Т.6.- №4.- С. 28-32. (**особистий внесок здобувача:** проведені експериментальні дослідження, участь в аналізі і узагальненні отриманих даних, підготовка статті).

4.Ковальова А.М., Георгієвський Г.В., Комісаренко А.М., Герасимова О.О. Трава гороху посівного – джерело одержання лікарських засобів //Фармаком.- 2002. - № 3.- С.158-163 (**особистий внесок здобувача:** приймала участь в аналізі і узагальненні експериментальних даних з фармакології і у підготовці статті).

5.Деклараційний патент на винахід 30879А, Україна, МПК А 61К 38/43, А 61К 9/20. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин, що має гепатопротекторну дію, і засіб для лікування захворювань печінки, який вміщує даний комплекс “Піфламін” /Ковальова А.М., Комісаренко А.М., Яковлєва Л.В., Тимченко М.М., Черних В.П., Ковальов В.М., Герасимова О.О., Походенко М.П., Стрімоухов О.О., Бунятян Н.Д.; Заявл.16.06.98; Опубл. 15.12.00, Бюл.№ 7-II (**особистий внесок здобувача:** приймала участь у патентному пошуку, в підготовці опису до патенту).

6.Герасимова О.А. Гепатопротекторное действие растительного препарата пифламина при парацетамоловом поражении печени //Материалы научно-практ. конф. «Лекарства – человеку», г.Харьков.- 2001.- Т.XVI.- №1-2.- С.113-117.

7.Герасимова О.А. К механизму противовоспалительного действия растительного гепатопротектора пифламина //Материалы научно-практ. конф. «Лекарства – человеку», г.Харьков.- 2002.- Т.XVII.- №1.- С.115-120.

8. Герасимова О., Карбушева І. Протизапальна активність нових поліфенольних препаратів // Матеріали IV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених, 11-13 травня.- Тернопіль.- 2000.- с.378-379 (**особистий внесок здобувача:** досліджені протизапальні властивості піфламіну, участь в аналізі і узагальненні отриманих даних і підготовці тезів).

9.Gerasimova O., Yakovleva L.. Influence of a new bioflavonoid drug piflamin on medicinal hepatitis process /Аbstracts. 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences, EUFEPS 2000, Budapest, Hungary, 16-19 September // European journal of Pharmaceutical sciences.- Elsevier, Amsterdam. - 2000. – Vol.11/Suppl.1.- S 78 (**особистий внесок здобувача:** проведені експериментальні дослідження, участь в аналізі і узагальненні отриманих даних, підготовці тезів).

10.Герасимова О., Сахарова Т., Карбушева І. Вплив фенольних антиоксидантів рослинного походження на обмін ліпідів при експериментальному тетрацикліновому гепатиті //Матеріали V Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених, приурочений до 10-ї річниці незалежності України, 10-12 травня.- Тернопіль.- 2001.- С.197.(**особистий внесок здобувача:** досліджені гепатозахисні властивості піфламіну, проведена статистична обробка результатів, , участь в аналізі і узагальненні отриманих даних, підготовці тезів).

11.Герасимова О.О. Вивчення гепатозахисних властивостей піфламіну при тетрахлорметановому гепатиті /Матеріали наук.-практ. конф. “Сучасні проблеми фармацевтичної науки і практики”//Вісник фармації.- 2001.- Т.27.- №3.- С.150.

12.Герасимова О.А. Активность пифламина на модели декстранового отека //Матеріали республік. наук.-практ. конф. “Досягнення і перспективи розвитку у клініці внутрішніх хвороб”, 20-21 вересня.- Харків.- 2001.- С.5.

13.Сахарова Т.С., Герасимова О.О., Карбушева І.В., Цубанова Н.А. З′ясування потенційної антиокислювальної активності оригінальних препаратів на основі рослинних поліфенольних сполук /Матеріали наук.-практ. конф. (з міжнар.участю) “Клінічна фармакологія метаболічних коректорів, взаємодія ліків в клінічній практиці”, 7-8 лютого, м. Вінниця //Вісник Вінницького державного медичного університету.- 2002.- Т.6.- №1.- С. 207 .(**особистий внесок здобувача:** досліджені антиокислювальні властивості піфламіну, участь в аналізі і узагальненні отриманих даних, підготовці тезів).

**14. Герасимова О.А. Изучение мембранотропности нового гепатопротектора пифламина //Материалы IV Всеукраинской науч.-практ. конф. (с междунар.участием «Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов», 30-31 мая.- Харьков.- 2002.- С.80.**

**15. Герасимова О.О. Вплив рослинного гепатопротектора піфламіну на стабілізацію мембран //Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Фармація XXI століття”, 23-24 жовтня. – Харків.- 2002.- С.135-136.**

**Герасимова О.О.** «Вивчення гепатозахисної дії препарату з трави гороху посівного – піфламіну».- Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.- Національний фармацевтичний університет, Харків, 2003.

Проведено фармакологічне вивчення субстанції і таблеток піфламіну, отриманих з трави гороху посівного. Встановлено, що піфламін у дозі 150 мг/кг має широкий спектр фармакологічної активності: антиоксидантну, мембрано- та судиностабілізувальну, протизапальну, за якими він перевищує препарат порівняння – рослинний гепатопротектор силібор.

На моделях токсичних гепатитів з гострим, субхронічним і хронічним перебігом за допомогою біохімічних і гістологічних досліджень доведена терапевтична ефективність піфламіну в дозі 150 мг/кг. Виявлені переваги піфламіну перед силібором за інгібуванням вільнорадикальних процесів, підтриманням активності антиоксидантної системи, нормалізацією синтетичних та репаративних процесів в печінці. Гепатозахисна дія піфламіну забезпечується комплексом біологічно активних речовин трави гороху посівного, реалізується через антиоксидантний механізм, стабілізацію клітинних мембран, послаблення проявів цитолізу гепатоцитів і виявляється у відновленні функціонального стану печінки та нормалізації процесів обміну.

Піфламін є “відносно нешкідливим”, не чинить ульцерогенної дії, посилює перистальтику кишечника, не впливає на секрецію і кислотність шлункового соку.

Піфламін рекомендується як гепатопротекторний засіб для патогенетичного лікування уражень печінки токсичної етіології. Препарат характеризується широким спектром активності і вигідними економічними характеристиками.

*Ключові слова:* експериментальне дослідження, гепатопротекторна дія, речовини рослинного походження, трава гороху, препарат піфламін, антиоксидантна дія.

**Герасимова О.А.** «Изучение гепатозащитного действия препарата из травы гороха посевного – пифламина».- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05. – фармакология.- Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2003.

Проведено фармакологическое изучение субстанции из травы гороха посевного и препарата на ее основе - таблеток “Пифламин” в сравнении с отечественным полифенольным гепатопротектором из плодов расторопши пятнистой – силибором.

Данные литературы о высокой биологической активности полифенольных соединений, аминокислот, полисахаридов, макро- и микроэлементов, а также наличие их в составе травы гороха посевного позволили предположить широкий спектр фармакологической активности у пифламина.

В системах in vitro и in vivo у пифламина установлены антиоксидантные свойства. На модели острого тетрахлорметанового гепатита выявлены эффективные дозы препарата по антиоксидантной активности – 100 и 150 мг/кг, в которых препарат действовал на уровне классического антиоксиданта - витамина Е в дозе 50 мг/кг и, в отличие от силибора, восстанавливал фонд компонента антиоксидантной системы – GSH. Выявленная активность пифламина реализуется за счет прямых механизмов – инактивации свободных радикалов и образования комплексов с катализаторами свободнорадикальных процессов - ионами железа (II), а также опосредованно – через повышение защитных возможностей физиологической антиоксидантной системы, что объясняет более сильные антиокислительные свойства пифламина в сравнении с силибором.

 Подтверждением антиоксидантных свойств пифламина и его преимущества перед силибором стала способность препарата стабилизировать мембраны, о чем свидетельствует устранение повреждения мембраносвязанного фермента цитохрома – 450 в системе in vitro и достоверное уменьшение спонтанного пероксидного гемолиза в исследованиях in vivo.

При изучении противовоспалительных свойств пифламина на моделях декстранового воспаления, каррагенинового и зимозанового отеков установлена эффективность препарата в дозе 150 мг/кг. Противовоспалительные свойства пифламина обусловлены антиоксидантными свойствами, угнетением синтеза лейкотриенов, воздействием на кинины, серотонин, а также нормализацией сосудистой проницаемости. Пифламин превышает силибор по антилипооксигеназной активности, а также имеет сходство с референс-препаратом по антагонистическому действию в отношении кининов и отсутствию ингибирующего влияния на синтез простагландинов.

На моделях острых (тетрахлорметановый, парацетамоловый), субхронического (тетрациклиновый) и хронического (комбинированное введение тетрахлорметана и этанола) гепатита при помощи биохимических и гистологических исследований показана гепатозащитная активность пифламина в дозе 150 мг/кг. Выявлены преимущества пифламина перед силибором по ингибированию гиперлипопероксидации, поддержанию активности физиологической антиоксидантной системы, нормализации синтетических и репаративных процессов в печени. Гепатозащитная активность реализуется через антиоксидантный механизм, стабилизацию клеточных мембран, ослабление проявлений цитолиза, и проявляется восстановлением функционального состояния печени и нормализацией обменных процессов.

Исследование токсических свойств пифламина позволило выявить, что пифламин является «относительно безвредным» и не имеет видовой чувствительности. Пифламин не обладает ульцерогенным действием, не влияет на секреторную функцию желудка, усиливает двигательную активность кишечника.

На основании проведенных исследований таблетки пифламина можно рекомендовать как гепатозащитный препарат для патогенетического лечения поражений печени токсической этиологии и расширения ассортимента отечественных гепатопротекторов. Преимуществом пифламина перед силибором являются более выраженные гепатозащитные, антиоксидантные, мембраностабилизирующие, противовоспалительные свойства, наличие способности стабилизировать сосудистую проницаемость, а также доступная и дешевая сырьевая база.

*Ключевые слова*: экспериментальное исследование, гепатопротекторное действие, вещества растительного происхождения, трава гороха, препарат пифламин, антиоксидантное действие.

**Gerasimova O.A**. “Study of hepatoprotective effect of the preparation from a grass of a peas sowing – Piflamin”. – Manuscript.

Thesis for scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences in speciality 14.03.05.- pharmacology.- National University of Pharmacy, Kharkiv, 2003.

The study of piflamin substance and tablets obtained from a grass of a peas sowing was carried out. Piflamin in dosage 150 μg/kg was proved to have a wide range of pharmacological activity, namely antioxidant, membrane and vasostabilizing, anti-inflammatory, exceeding that of the preparation of comparison – plant hepatoprotector sylibor.

Therapeutic efficiency of piflamin in dosage 150 μg/kg in biochemical and histological studies on the models of toxic hepatitis with acute, sub-chronic and chronic course was proved. The obtained results shown reliable advantages on inhibition of free radical processes, maintenance of the activity of anti-oxidant system, normalization of synthetic and reparative processes in liver of piflamin over those silibor. The hepatoprotective effect of piflamin is provided by the complex of biologically active substances a grass of a peas sowing and is realised through the antioxidant mechanism, stabilizing of cellular membranes, weakening of cytolytic displays and is shown by the restoration of the functional state of liver and normalization of metabolic processes.

 Piflamin is “relatively innocuous”, has no ulcerogenic activity, increases intestinal peristalsis, does not effect gastric juice secretion and acidity.

Piflamin is recommended as a hepatoprotector for pathogenetic treatment of liver affection of toxic aetiology. The preparation is characterized by the wide range of activity and beneficial economic characteristics.

*Key words*: experimental study, hepatoprotective activity, phytogenic substances, grass of a peas, piflamin preparation, antioxidant activity.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>