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

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**БОНДАРЄВ ЄВГЕН ВІКТОРОВИЧ**

**УДК 549.67:** **612.014.462.9:** **616.33:** **616.345:** **616.37-002:** **616.36-002**

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ НОВОГО ПРЕПАРАТУ - ГРАНУЛ ЦЕОЛІТУ ЯК ЕНТЕРОСОРБЕНТУ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

**14.03.05 – фармакологія**

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата фармацевтичних наук**

**Харків – 2005**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у 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

**РИЖЕНКО Ірина Михайлівна,**

Національний фармацевтичний університет,

професор кафедри фармакології

кандидат біологічних наук,

**НОСАЛЬСЬКА Тетяна Миколаївна,**

ст. науковий співробітник лабораторії біохімічної фармакології Державного наукового центру лікарських засобів, м.Харків

**Провідна установа:** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра фармакології, м. Київ

Захист відбудеться „\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2006 р. о \_\_\_\_\_ год. 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 в бібліотеці Національного фармацевтичного

Університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4)

Автореферат розісланий „\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2005р.

Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради, д.біол.н., проф. Л.М.Малоштан

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Частота захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в загальній структурі хвороб людини неухильно зростає навіть в економічно розвинутих країнах. Це відбувається внаслідок забруднення середовища, що спричинене різними техногенними відходами, стрімкої адаптації мікроорганізмів, підвищення інтенсивності життя: порушення ритму вживання їжі, роботи та відпочинку. Вказані шкідливі впливи призводять до виснаження адаптаційних можливостей організму людини і збільшення числа осіб, що страждають на хронічні захворювання ШКТ (Андрейчин М.А., 1996; Березовський В.Я., 1998; Гриценко Е.Н., 2001; Гутникова А.Р., 1997; Мамай А.В., 1996).

За даними медичної статистики України за 2004 рік лікувально-профілактичними закладами зареєстровано зростання хвороб органів травлення на 46 %. В структурі поширеності від усіх захворювань хвороби ШКТ займають третє місце. Провідним синдромом хвороб ШКТ є синдром ендогенної інтоксикації організму (Беляков Н.А., 1994; Беляева Т.В., 1994). У зв'язку з цим сучасна комплексна терапія даної групи захворювань широко використовує метод ентеросорбції (Беляков Н.А., 1997; Береснев А.В., 1995). Відзначено позитивний вплив ентеросорбції на відновлення функціональної активності печінки при гепатитах різної етіології, цирозі печінки, патологіях жовчовидільних шляхів, перитонітах ( Деденко И.К., 1996; Николаев С.М., 1997; Олещук О.М., 1995).

Враховуючи розвиток ендогенної інтоксикації організму: збільшення захворювань ШКТ, тенденції до їх хронізації, актуальним є розширення асортименту сучасних ентеросорбентів в Україні, які б були ефективними та водночас не виявляли негативного впливу на функції життєво- важливих органів та систем при тривалому вживанні. Вченими НФаУ був створений новий лікарський препарат гранули цеоліту.

Представлена дисертаційна робота робить внесок у проблему розширення асортименту вітчизняних ентеросорбентів, ефективних при лікуванні захворювань ШКТ, та присвячена фармакологічному вивченню гранул цеоліту, розроблених на основі природнього глинистого мінералу.

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

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи стало експериментальне обґрунтування використання в медичній практиці нового сорбційного препарату - гранул цеоліту для патогенетичного лікування захворювань шлунково-кишкового тракту.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Виявити інтервал ефективних детоксикаційних доз гранул цеоліту за противиразковою активністю в умовах фармакологічного скринінгу.
2. Більш глибоко дослідити фармакологічні властивості гранул цеоліту: противиразкові, протизапальні та антиоксидантні.
3. Вивчити ефективність ентеросорбенту гранул цеоліту у порівнянні з ентеросгелем на експериментальних моделях ШКТ: виразки шлунка, проктиту, панкреатиту та патології печінки.
4. Вивчити вплив гранул цеоліту на функціональну активність шлунково-кишкового тракту у здорових тварин.
5. Вивчити можливі токсичні властивості гранул цеоліту.

*Об′єкт дослідження* - гранули цеоліту, розроблені на основі природнього глинистого мінералу цеоліту на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету доцентом Рибачуком Д.В.

*Предмет дослідження* - фармакологічна ефективність гранул цеоліту при експериментальних патологіях ШКТ.

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

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено, що новий ентеросорбент гранули цеоліту при лікуванні різних експериментальних патологій ШКТ виявляє виражені сорбційні, детоксикаційні, непрямі протизапальні й антиоксидантні властивості та за рівнем цих властивостей перевищує відомий ентеросорбент - ентеросгель. Встановлено, що гранули цеоліту не токсичні, не мають ульцерогенних властивостей, не впливають на секрецію і кислотність шлункового соку та перистальтику кишечника.

Новизна роботи підтверджена патентом № 54205А від 17.02.2003 р. на спосіб одержання та фармакологічну активність ентеросорбента гранул цеоліту, рекомендованих для комплексної терапії хвороб ШКТ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Гранули цеоліту пройшли повний комплекс доклінічних досліджень і будуть впроваджені у виробництво на ВАТ „Хіміко-фармацевтичний завод „Червона зірка” (м.Харків). Результати дисертаційної роботи є фрагментом доклінічного вивчення нового ентеросорбенту гранул цеоліту та впроваджені у навчальний процес на кафедрах фармакології, клінічної фармації НФаУ, кафедрах фармакології Тернопільської медичної академії ім. Горбачевського та Харківського державного медичного університету, а також у наукову діяльність фармакологічної лабораторії ДП ДНЦЛЗ.

**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 проведено: патентно-інформаційний пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз та систематизація отриманих результатів, сформульовані висновки дисертації. У статтях, опублікованих у співавторстві, дисертантом наведені результати власних експериментальних досліджень, та дисертант приймав участь в описанні та узагальненні отриманих даних.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи викладені і обговорені на Міжнародному медичному конгресі “Медицина на межі століть: Відкриття та перспективи. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених Харківської медичної академії післядипломної освіти” (м.Харків, 1999); на III Республіканській науково-практичній конференції “Нове у клінічній фармакології та фармакотерапії хвороб внутрішніх органів” (м. Харків, 2000); на науковій конференції молодих вчених та студентів (м.Харків, 2001); на VIII Російському національному конгресі «Человек и лекарство» (г. Москва, 2001); на II Національному з´їзді фармакологів України “Фармакологія 2001 – крок у майбутнє” (м. Дніпропетровськ, 2001); на IV Всеукраїнській науково-практичній конференції “Нове у клінічній фармакології та фармакотерапії хвороб внутрішніх органів” ( м. Харків, 2002); на Всеукраїнській науково-практичній конференції „Фармація XXI століття”, (м. Харків, 2002); на III Міжнародній науково-практичній конференції „ Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія”, (м. Харків, 21-23 травня 2003); на Всеукраїнській науково-практичній конференції „Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т.Малої”, (м. Харків, 20-21 травня 2004); на наукових семінарах ЦНДЛ НФаУ.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт. З них – 9 статей у наукових фахових виданнях, 10 тез доповідей і 1 патент.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу „Матеріали та методи дослідження”, трьох розділів власних досліджень, розділу „Аналіз та узагальнення результатів досліджень”, загальних висновків, списку використаних джерел літератури. Робота викладена на 179 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 4 формулами, 51 таблицею, 19 рисунками. Перелік використаних джерел містить 279 найменувань, з них 68 – іноземних авторів.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Фармакологічні дослідження проведені на мишах, щурах і мурчаках, вирощених у розпліднику ЦНДЛ НФаУ. Тварини утримувались на стандартному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001). Усього використано 38 експериментальних моделей і методів. Робота виконана на 676 тваринах, у тому числі в дослідах використано 520 щурів, 132 миші, 24 мурчаки.

Вважали за доцільне на початку дослідження визначити ефективну детоксикаційну дозу гранул цеоліту за противиразковим ефектом на моделі виразкового ураження слизуватої оболонки шлунка (СОШ).

Цеоліт є природним глинистим мінералом алюмогідросилікатної породи. Як препарат порівняння використовували відомий синтетичний ентеросорбент энтеросгель, який широко приміняють у комплексному лікуванні ШКТ. Скринінгове вивчення фармакологічної ефективності гранул цеоліту та препарату порівняння ентеросгелю проводили на моделі хронічного ураження СОШ оцтовою кислотою за методикою Takagi і співавт., описаною в роботі Нікуліна А.А. і Буданцевої С.І. (1973). Гранули цеоліту досліджували в дозах 10, 50, 100, 150 і 500 мг/кг, препарат порівняння ентеросгель вивчали в дозі 2100 мг/кг, яка перерахована з добової дози для людини. (Ю.П.Риболовлєв). Ефективність препаратів оцінювали за станом СОШ макроскопічно: визначали площу виразкових дефектів (S) у мм2.

Подальші дослідження були спрямовані на вивчення впливу гранул цеоліту в дозі 500 мг/кг на протікання гострої виразки шлунка у щурів, викликаної сумішшю етилового спирту і преднізолону (Алиев А.Д., 1973). Противиразкову активність препаратів візуально оцінювали за станом СОШ, при цьому враховували площу (S) виразок у балах і відсоток тварин з виразками (ТВ), що дозволило розрахувати інтегральний показник противиразкової активності - виразковий індекс (ВІ) (І.А.Зупанец, 1988). Градацію у балах виразкової поверхні проводили залежно від сумарної площі виразкових дефектів: відсутність уражень - 0 балів; 1-2 мм2 - 1 бал, 3-5 мм2 - 5 балів, 6-10 мм2 - 10 балів, у випадку загибелі тварин від перфорації шлунка інтенсивність ураження оцінювали в 15 балів (Яковлєва Л.В., Оболенцева Г.В., Брюзгінова Л.П., 2001).

Для підтвердження противиразкових властивостей гранул цеоліту була обрана модель субхронічної виразки шлунка, яка викликана ацетилсаліциловою кислотою і розглядається як модель виразки, що має клінічний аналог у людей, які вживають НПЗЗ. Стан СОШ оцінювали на 4-ту добу експерименту з розрахуванням виразкового індексу (ВІ) та коефіцієнту противиразкової активності.

Вивчення сорбційно-детоксикаційної активності гранул цеоліту та ентеросгеля проводили на моделі фенолового проктиту, викликаного ректальним введенням 0,2 мл 15% розчину формаліну (Яковлєва Л.В., Оболенцева Г.В., Брюзгінова Л.П., 2001). Показниками виразності клінічного протікання проктиту служили: загальний стан тварин, гематологічні показники, набряклість хвоста і м'яких тканин навколо ануса, гнійні виділення з ануса і його зіяння, макроскопічні зміни слизової прямої кишки. Вплив препаратів на слизову оболонку прямої кишки макроскопічно оцінювали за показниками: площа некрозу слизової оболонки прямої кишки (мм2), % довжини ураженої ділянки прямої кишки від довжини всієї прямої кишки, стан слизової оболонки прямої кишки в балах, що включає ступінь набряку, гіперемії і некрозу, а також проводили електронно-мікроскопічні дослідження морфоструктури слизової оболонки прямої кишки.

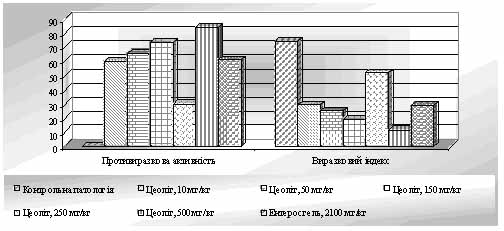
Активність цеоліту та ентеросгелю вивчали також на тлі експериментального панкреатиту, за методикою Малхасян В.А., Симаворян Л.С., (1972). Вимірювали активність λ-амілази, вміст загального білка (Камышников В.С., 2000) , загальних ліпідів, компонентів середньої молекулярної маси (СМ) (Ерюхин И.А., Белій В.Я., Хоневич М.Д. и др), сечовини, а також глюкози у сироватці крові ( Камышников В.С. ).

Гепатопротекторну дію та антиоксидантні властивості гранул цеоліту та ентеросгелю вивчали на моделі гострого токсичного ураження печінки тетрахлорметаном, що супроводжується виразною інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001). Ефективність досліджуваних препаратів оцінювали за функціональними показниками стану печінки: швидкістю секреції жовчі (Н.П.Скакун, А.Н.Олійник, 1967) та рівнем холестерину і жовчних кислот у жовчі ( Мірошніченко В.П. зі співав., 1978), за показниками ПОЛ у гомогенаті печінки: ТБК – активні речовини (І.Д.Стальная, Т.Г.Гарішвілі, 1977), ДК (І.Д.Стальная, 1977), ВГ (E.D.Beutler et al, 1963). У сироватці крові визначали: ТБК – активні речовини, ВГ, каталазу, загальний білок, ЛФ, сечовину, загальні ліпіди та проводили гістологічні дослідження морфоструктури тканини печінки уніфікованими методами світлової мікроскопії (Автандилов Г.Г., 1980).

Другою моделлю для порівняння ефективності природнього ентеросорбенту гранул цеоліту з синтетичним аналогом за сорбуючою дією ентеросгелем була модель холестатичного ураження печінки. Дію препаратів оцінювали за показниками: жовчі (інтенсивністю секреції жовчі, вмісту жовчних кислот, холестерину), печінки (масовий коефіцієнт печінки), гомогенату печінки (ВГ, ТБК- активні продукти, АлАТ, глікоген, ДК, каталаза). Гістологічні дослідження морфоструктури тканини печінки проводили уніфікованими методами світлової мікроскопії.

Поряд з фармакологічною активністю найважливішою характеристикою нових лікарських засобів є їх нешкідливість, що обумовило необхідність дослідження можливих токсичних властивостей гранул. Вивчали гостру та хронічну токсичність, алергізувальну, імунотоксичну дію (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001), вплив на рухову активність ШКТ (Sticknay I.S., 1951), вплив на секрецію шлункового соку у щурів (Андрєєва Н.І., Шарова С.Д., 1978), кумулятивну здатність (Lim і співавт., 1961), мутагенну дію препарату. Оцінювали також вплив гранул цеоліту і ентеросгелю на активність панкреатичних ферментів в умовах in vitro і in vivo (Н.Ф.Масловой, 2001). Вивчали вплив препаратів на репродуктивну систему тварин (ембріотоксичність, гонадотоксичність) (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001), та проводили оцінку адсорбційної активності in vitro. Статистичну обробку результатів проведених досліджень здійснювали за методом варіаційної статистики з застосуванням коефіцієнту Ст'юдента (t) та непараметричного критерію Вілкоксона – Манна – Уітні (w) (Иванов Ю.И., Погорелюк Р.Н., 1990). Розрахунки проводили за допомогою спеціальної програми Statistica 5.0 for Windows на ПК Pentium 2000.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Комплекс проведених скринінгових досліджень на моделі хронічного ураження шлунка, викликаного оцтовою кислотою, дозволив визначити умовнотерапевтичну дозу гранул цеоліту. Результати досліду визначали на 10 добу. Серед вивчених доз природного глинистого мінералу гранул цеоліту (50, 100, 150, 250 та 500 мг/кг) найбільш ефективною виявилася доза 500 мг/кг, яка викликала зниження кількості виразок більш ніж у 6,3 рази, а також сприяла максимальному зниженню кількості тварин, що мають ушкодження СОШ в порівнянні з контрольною групою. Доза 500 мг/кг була обрана для подальших досліджень як умовнотерапевтична. Активність гранул цеоліту в обраній дозі за противиразковою дією перевищила дію препарату порівняння ентеросгелю в 2,4 рази. Противиразкова дія гранул цеоліту проявляється за рахунок того, що у своєму складі вони містять гідроксили алюмінію, велике число пор, макро- та мікроелементи та крохмаль, які мають обволікаючу дію та захищають слизову оболонку (рис.1). Крім того, багатий мікроелементний склад цеоліту може забезпечити його антиоксидантну, мембраностабілізувальну, протизапальну та репаративну дії, які і є підгрунтям противиразкового ефекту.



\*\*

\*\*

\*\*\*

\*\*

\*\*\*

\*\*

\*\*

\*\*

\*\*

\*\*

%

\*\*

\*\*

\*\*

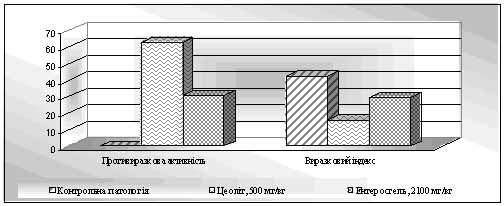
\*\*

Рис.1. Скринінгове вивчення противиразкової дії гранул цеоліту на моделі оцтової виразки шлунка у щурів.

З метою поглиблиного вивчення противиразкової дії гранул цеоліту у дозі 500 мг/кг дослідження проводили ще на 2х моделях виразки шлунка. Вивчення впливу гранул цеоліту в дозі 500 мг/кг на протікання гострої виразки шлунка у щурів, викликаної сумішшю етилового спирту і преднізолону показало їх достовірну ефективність, яка представлена на рис.2.

Друга модель субхронічної виразки шлунка у щурів була викликана ацетилсаліциловою кислотою і може розглядатися як модель побічної дії нестероїдних протизапальних засобів, які займають одне з перших місць по об'єму використання у світі. У зв'язку з цим таке дослідження має практичне значення.

Результати дослідження виявили, що гранули цеоліту у дозі 500 мг/кг викликали зниження площі та кількості виразок у 4,2 рази, а також сприяли зниженню кількості тварин, що мають ушкодження СОШ в порівнянні з контрольною групою (рис.3). Ентеросгель значно менше знижував площу та кількість виразок - всього у 1,4 рази.



\*\*

Рис.2. Вплив гранул цеоліту на експериментальну виразку шлунка у щурів, викликану введенням суміші спирту з преднізолоном.

\*\*

\*\*\*

\*\*

\*\*\*

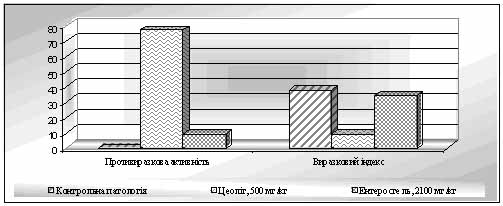
\*\*

%

Примітка:

1.\*\* - відхилення показника вірогідне по відношенню до контрольної патології, Р≤0,05.

2.\*\*\* - відхилення показника вірогідне по відношенню до цеоліту, Р≤0,05.



\* \*

\*\*

\*\*

\*\*\*

%

\*\*

\*\*\*

Рис.3 Вивчення противиразкової активності гранул цеоліту на моделі субхронічної виразки слизуватої шлунка у щурів, викликаної ацетилсаліциловою кислотою.

Отримані результати дозволяють обгрунтувати можливість профілактичного застосування гранул цеоліту для перешкоджання розвитку гастротоксичного ефекту НПЗЗ.

Таким чином, вивчені препарати значно знижували запально-некротичні ураженя СОШ, що свідчить про їх виражені гастрозахисні властивості.

Вивчення сорбційно-детоксикаційної активності гранул цеоліту на моделі фенолового проктиту, викликаного ректальним уведенням формаліну, показало, що в розвитку експериментального ураження прямої кишки у щурів одним з механізмів є активація процесів ПОЛ. Останнє підтвердилося вірогідним підвищенням рівня ТБК-реагентів, з виснаженням пула G-SH у сироватці крові у тварин з патологією в порівнянні з інтактним контролем. Гіперферментемія АсАТ підтверджує вираженість цитолітичних процесів: порушення цілісності клітинних мембран внаслідок активації перекисного окиснення мембранних фосфоліпідів.

Дослідження протекторних властивостей гранул цеоліту в дозі 500 мг/кг свідчить, що препарат перешкоджав ульцерогенним проявам, викликаним формаліном, більш ефективно, ніж ентеросгель. Так, за показником некрозу слизової оболонки прямої кишки гранули цеоліту перевершували ефективність ентеросгелю у 2,4 рази, за протизапальною дією – у 2,1 рази, за здатністю скорочувати довжину ураженої ділянки – у 2,0 рази. Більш виражений позитивний вплив гранул цеоліту на протікання репаративного процесу в прямій кишці відбився на активності загальнотрофічних процесів в організмі тварин, про що робили висновок на підставі вірогідного підвищення маси тіла дослідних щурів у порівнянні з вихідними даними. Ефект гранул цеоліту і ентеросгелю на даній моделі проктиту опосередкований мембраностабілізувальними властивостями, на що вказує зменшення цитолітичних процесів (АсАТ). Підтвердженням цього є також пригнічення процесів ліпопереокиснення і відновлення компонентів антиоксидантної системи, про що свідчить динаміка показників ПОЛ. Відмінності в ефективності лікувальної дії гранул цеоліту і ентеросгелю на моделі проктиту можна пояснити різним хімічним складом досліджуваних препаратів.

Результати досліджень субмікроскопічної будови слизової оболонки прямої кишки щурів на тлі лікування гранулами цеоліту свідчать не тільки про припинення деструктивного процесу, але й про перехід внутрішньоклітинних структур на більш високий рівень метаболічної активності. Цей факт структурно підтверджується гіперплазією гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, гіпертрофією пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі та збільшенням кількості рибосом і полісом. Варто підкреслити, що після введення гранул цеоліту спостерігали нормалізацію структури мітохондрій зі збільшенням кількості крист. Це свідчить про істотне поліпшення біоенергетичного забезпечення синтетичних і репаративних процесів, що протікають на рівні внутрішньоклітинних мембран, органел і макромолекул. Під впливом ентеросгелю відзначене менш виражене припинення деструктивного процесу органел і мембран стовпчастих епітеліоцитів, бокаловидних екзокриноцитів і ендотеліоцитів прямої кишки щурів, зберігалися дистрофічні зміни у вигляді значної вакуолізації цистерн гранулярної ендоплазматичної мережі й високого ступеня набряку мітохондрій.

Таким чином, аналіз результатів функціональних, біохімічних і морфофункціональних показників переконливо підтверджує, що репаративний ефект та сорбційно-детоксикаційна активність гранул цеоліту на моделі фенолового проктиту виявляються більш виразними, ніж від дії ентеросгелю.

Серед гострих захворювань органів ШКТ одне з провідних місць належить гострому панкреатиту (Малхасян В.А., Симаворян Л.С., 1972). Причиною розвитку гострого панкреатиту (ГП) у 60-80 % випадків є важка ендогенна інтоксикація, жовчнокам'яна хвороба і прийом алкоголю, а наслідком панкреатиту є підсилення ендогенної інтоксикації, що свідчить про логічне використання ентеросорбентів для його лікування. Тому доцільним було вивчити можливу сорбційно–детоксикаційну дію гранул цеоліту на моделі гострого панкреатиту.

Аналіз досліджених показників на 3ю добу експерименту дозволив виявити значні очікувані зміни у тварин групи контрольної патології: спостерігали вірогідне пригнічення активності ферменту λ- амілази, зниження вмісту загального білка, збільшення вмісту загальних ліпідів, порушення активності інсулярного апарату підшлункової залози (збільшення вмісту глюкози у крові), виявлення ознак інтоксикації - вірогідне збільшення рівня сечовини і компонентів середньої молекулярної маси (СМ) у сироватці крові. Вказані зміни можуть бути пов′язані зі значними деструктивними процесами у підшлунковій залозі. На 10у добу досліду у тварин контрольної патології зберігались ознаки інтоксикації і порушення усіх видів обміну.

Введення гранул цеоліту у дозі 500 мг/кг та препарату порівняння ентеросгелю у дозі 2,1 г/кг протягом 10 діб чинило виражений лікувальний ефект. Проведення ентеросорбції зменшувало ознаки інтоксикації, про що свідчать вірогідне зменшення СМ у сироватці крові тварин, лікованих гранулами цеоліту, порівняно з групою контрольної патології. Під дією досліджуваних препаратів у тварин нормалізувався ліпідний обмін, секреторна активність підшлункової залози (підвищення активності λ- амілази). Так під впливом гранул цеоліту цей показник був вірогідно більшим, ніж під впливом препарату порівняння ентеросгелю. Лікувальний ефект сорбентів проявився у збільшенні рівня загального білка, при цьому цей показник у групі тварин, що отримували цеоліт, був вірогідно вищим, ніж у групі тварин, що отримували ентеросгель. Вплив цеоліту та ентеросгелю на адсорбцію вуглеводневих метаболітів проявився у зменшенні концентрації глюкози. Зазначені показники досягали їх рівня у інтактних тварин.

Таким чином, проведені дослідження на моделі експериментального гострого панкреатиту у щурів показали, що гранули цеоліту виявляють більш виражену лікувальну дію, ніж ентеросгель. Це проявляється у зменшенні інтоксикації та позитивно відбивається на функціональній активності підшлункової залози.

Серед захворювань органів травлення близько 40% належить ураженням печінки (Венгеровский А.И., 2000; Грек О.Р., Колпаков М.А., Башкирова Ю.В., Гаврилова А.В.,1999). Останні обумовлюють постійне зростання серед населення показників короткочасної та довготривалої непрацездатності та інвалідизації хворих, зокрема, молодого і середнього віку. Доведено, що при ураженнях печінки спостерігається пригнічення функції мікросомальної ферментної системи, гальмування знешкодження ендо- і екзогенних сполук та поглиблення явищ ендотоксикозу. Для зменшення ендогенної інтоксикації, розвантаження печінки від надлишку токсичних метаболітів та забезпечення ураженому органу функціонального спокою у наш час все частіше використовують сорбційні методи лікування (Мосунов А.И., Поздняков А.В.,2000; Олещук О.М., Посохова К.А., Климнюк О.В., Мудра А.Є., 1997). Встановлені у попередніх дослідженнях сорбційно-детоксикаційні властивості гранул цеоліту дозволили припустити його антиоксидантні властивості на моделі гострого гепатиту, викликаного тетрахлорметаном. Поєднання результатів біохімічних і гістологічних досліджень дозволило всебічно оцінити інтенсивність патологічного процесу в печінці і лікувальний ефект гранул цеоліту та препарату порівняння ентеросгелю.

Під впливом гранул цеоліту динаміка показників ПОЛ була спрямована на відновлення вихідного рівня показників: вірогідно знижувався вміст продуктів ПОЛ – ТБК-реагентів, ДК та відновлювався рівень G-SH у сироватці крові . Крім цього, гранули цеоліту, на відміну від ентеросгелю, запобігали розвитку функціональних розладів печінки: вірогідне відновлення швидкості секреції жовчі і рівня холестерину у жовчі, відносно групи контрольної патології. Ентеросгель вірогідно знижував вміст тільки ТБК-реагентів та ДК у гомогенаті печінки і відновлював пул G-SH у порівнянні з контрольною патологією. Під його впливом показник швидкості секреції жовчі був вірогідно нижчим, ніж у групі тварин, що приймали цеоліт (рис.4).

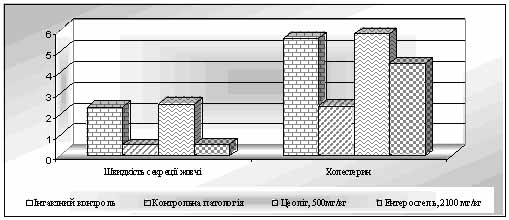


Рис.4. Вивчення біохімічних показників у жовчі на моделі тетрахлорметанового гепатиту у щурів.

\*

\*

\*\*

\*\*

(мг/хв/100)

\*/\*\*\*

\* - відхилення показника вірогідно по відношенню до інтактного контролю, Р≤0,05.

\*\* - відхилення показника вірогідно по відношенню до контрольної патології, Р≤0,05.

\*\*\* - відхилення показника вірогідно по відношенню до гранул цеоліту, Р≤0,05.

(мг%)

Про гепатозахисний ефект гранул цеоліту свідчать більш виражені позитивні морфологічні зміни у печінці: зменшення набряку, поліпшення мікроциркуляції й енергозабезпечення. Під впливом цеоліту на 43% зменшується некротичний прояв, у 1,5 рази повніше відбувається відновлення порушеної гістоструктури тканини, ніж у групі контрольної патології. Введення ентеросгелю менш виразно впливало як на інтенсивність і характер жирової дегенерації тканини, так і на виразність некрозу і некробіозу гепатоцитів. Ентеросгель поступається гранулам цеоліту за антинекротичною дією - знижує цей показник всього на 26,9%, слабкіше відновлює структуру печінкової паренхіми - у 1,2 рази у порівнянні з контрольною патологією. (рис.5).

Значна кількість гострих та хронічних уражень печінки та жовчовивідних шляхів супроводжується холестатичним синдромом. При цьому, внаслідок припинення току жовчі в кишківник, її компоненти накопичуються в печінці та потрапляють в кров. Поєднання результатів біохімічних і гістологічних досліджень дозволило оцінити інтенсивність патологічного процесу в печінці і лікувальний ефект гранул цеоліту при експериментальному холестазі печінки. Гранули цеоліту усували наслідки експериментального холестазу печінки завдяки сорбційним і непрямим антиоксидантним властивостям, знижували активацію вільнорадикального переокиснення ліпідів і стабілізували захисні механізми організму: вірогідно нормалізували рівень GSH, знижували рівень продуктів ПОЛ в печінці (ТБК-реагентів і ДК), нормалізували рівень трансаміназ, відновлювали синтез жовчних кислот та холестерину. Ентеросгель в меншій мірі знижував вміст ТБК-реагентів, ДК і відновлював пул G-SH стосовно контрольної патології.

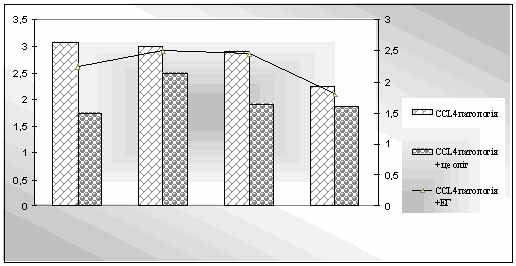


Рис.5. Напівкількісні патоморфологічні дослідження структури печінки щурів після тетрахлорметанового гепатиту

бали

Порушення

мікроциркуляції

Порушення

балочного

рисунка

Некроз

Стеатоз

Обидва препарати зменшували активність ферментів АлАТ, що характеризує їх мембранопротекторні властивості. Крім цього, препарати запобігали розвитку функціональних розладів гепатоцитів: відновлювали секрецію та синтез жовчних кислот, холестерину, а також достовірно зменшували масовий коефіцієнт печінки. Доказом переваги гранул цеоліту як ентеросорбенту є вірогідно нижчий показник масового коефіцієнту печінки, вірогідно вища швидкість секреції жовчі стосовно груп контрольної патології та ентеросгелю.

Таким чином, введення ентеросорбентів: гранул цеоліту і ентеросгелю тваринам при експериментальному холестазі печінки викликає відновлення показників антиоксидантної системи у печінці і покращення її зовнішньосекреторної функції. Ступінь позитивного впливу гранул цеоліту на функціональний стан печінки при експериментальному холестазі печінки є вірогідно вищим, ніж вплив ентеросгелю.

Вплив гранул цеоліту в порівнянні з ентеросгелем на активність панкреатичних ферментів дуоденального вмісту (ДВ) щурів вивчали у дослідах in vivo і in vitro при однократному і багаторазовому введеннях. У роботах Н.Ф. Маслової, (2001) з дослідження в умовах in vivo секреції підшлункової залози (ПЗ) при введенні в дванадцятипалу кишку панкреатичного секрету, а також секрету з адсорбентом (активованим вугіллям) встановлено, що ентеросорбція знімає або знижує гальмівні впливи концентрації амілази і трипсину на їх секрецію ПЗ. Ці дані мають практичний інтерес у зв'язку з поширенням ентеросорбції як одного з методів при лікуванні інтоксикацій, що супроводжують захворювання ПЗ.

В серії наших дослідів був вивчений вплив ентеросорбентів на активність панкреатичних ферментів у дослідах на щурах in vivo при одноразовому і тривалому (протягом 2-х і 6-ти тижнів) введенні препаратів. Показано, що одноразове введення препаратів приводить до достовірного збільшення активності панкреатичних ферментів у ДВ щурів. При введенні гранул цеоліту активність амілази зросла на 40%, ентеросгелю - на 64%. Активність панкреатичної ліпази в ДВ щурів після одноразового введення гранул цеоліту виявляється підвищеною на 19%; - ентеросгелю - на 37,5%. Активність панкреатичних протеаз у ДВ дослідних щурів також підвищується: на 43% під дією гранул цеоліту і на 85% під дією ентеросгелю. Стимуляцію ентеросорбентами секреції панкреатичних ферментів можна оцінювати лише як побічну дію цих препаратів. Порівнюючи числові характеристики цього ефекту виучуваних препаратів зрозуміло, що менш виразна побічна дія характерна для гранул цеоліту. Це є свідченням позитивної переваги гранул цеоліту над препаратом порівняння ентеросгелем.

Тривале (протягом 2-х і 6-ти тижнів) уведення ентеросорбентів приводить до вірогідного підвищення активності панкреатичних ферментів у ДВ. Так, підвищення активності амілази при тривалому введенні гранул цеоліту коливається від 19% до 43%; ентеросгелю - від 34% до 52%. Активність панкреатичної ліпази і протеаз при тривалому введенні гранул цеоліту відповідно підвищується на 59% і 39%, ентеросгелю - на 63% і 51% відповідно.

Результати другої серії досліджень в умовах in vitro показали, що інкубація дуоденального вмісту (ДВ) з препаратами приводить до вірогідного зниження рівня активності панкреатичної ліпази і протеаз. Так, рівень активності панкреатичної ліпази після інкубації з гранулами цеоліту і ентеросгелем знижався однаково на 48%. Рівень активності панкреатичних протеаз у ДВ після інкубації з гранулами цеоліту знижувався на 31%, після інкубації з ентеросгелем - на 39,7%. Активність панкреатичної амілази не змінювалась після інкубації з препаратами ДВ протягом першої години. Розходження між препаратами в прояві сорбційних властивостей стосовно протеолітичних ферментів ДВ щурів є незначними, але статистично значимими. Зниження концентрації панкреатичних ферментів у ДВ визначається виключно сорбційною здатністю препаратів до молекул білкової природи. Отримані результати засвідчують практично однакову виразність сорбційної дії до ферментів не зважаючи на різну природу ентеросорбентів, яка визначається для гранул цеоліту кристалічною решіткою алюмосилікатів, а для ентеросгелю – структурою гідрогелю метилкремнієвої кислоти. Швидше за все однакова сорбційна ефективність препаратів до ферментів пов'язана з однаковим механізмом їх сорбції: великі білкові молекули утримуються на поверхні ентеросорбентів і не проникають в пори, які є у цеоліту.

На підставі проведених досліджень і отриманих результатів можна зробити висновок, що гранули цеоліту є високоефективним сорбційно-детоксикаційним засобом. Фармакологічна дія гранул цеоліту обумовлена як пористою структурою цеоліту, так і комплексом мікроелементів, які входять до нього. Завдяки цьому препарат проявляє виражені сорбційні, детоксикаційні, протизапальні та антиоксидантні властивості. Гранули цеоліту мають високу активність при різних видах експериментальних патологій: виразках шлунка, панкреатиті, проктиті, патологіях печінки (гепатит та холестаз). Виражені сорбційно-детоксикаційні та фармакологічні властивості гранул цеоліту роблять новий препарат перспективним для впровадження у промислове виробництво та для широкого застосування в медичній практиці.

Дослідження токсичних властивостей показало, що препарат за класифікацією токсичності речовин Сидорова К.К. (1973) при одноразовому внутрішньошлунковому введенні належить до групи відносно нешкідливих сполук (ЛД50 > 15000 мг/кг для щурів), для мишей – ЛД50>15000 мг/кг), та при одноразовому внутрішньочеревному введенні для мишей та щурів: (ЛД50 > 3000 мг/кг для обох видів тварин). Не встановлено токсичної дії гранул цеоліту на органи та системи тварин при вивченні хронічної та всіх видів специфічної токсичності: алергізувальної, імуно-, ембріо- та гонадотоксичності. Препарат не проявляє кумулятивних властивостей.

Завдяки виразній сорбційно-детоксикаційній активності, яка забезпечує ефективну фармакологічну дію гранул цеоліту на різнопланових експериментальних патологіях ШКТ новий ентеросорбент можє бути використаний для безпечного застосування в комплексній терапії захворювань ШКТ, які супроводжуються ендогенною інтоксикацією. Препарат рекомендується для розширення асортименту вітчизняних ентеросорбентів.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення експериментальних даних про перспективність пошуку нових ентеросорбентів природнього походження і запропоновано нове вирішення наукового завдання, що виявляється в експериментальному дослідженні нового ентеросорбенту, одержаного з природнього глинистого мінералу цеоліту – гранул цеоліту.

1. У процесі фармакологічного скринінгу гранул цеоліту з противиразкової активності встановлена оптимальна лікувальна доза препарату в експерименті - 500 мг/кг. Активність гранул цеоліту за противиразковою дією значно перевищує дію препарату порівняння ентеросгелю.
2. Встановлено, що на моделі фенолового проктиту гранули цеоліту перешкоджають утворенню виразок більш ефективно, ніж ентеросгель.
3. Гранули цеоліту у дозі 500 мг/кг виявляють більш виражену сорбційну дію на моделі гострого панкреатиту, ніж відомий ентеросорбент ентеросгель, що підтверджено результатами біохімічних та гістологічних досліджень.
4. Встановлено виражені сорбційно-детоксикаційні та гепатозахисні властивості гранул цеоліту на моделі гострого гепатиту, викликаного тетрахлорметаном та на моделі холестатичного ураження печінки.
5. Глинистий мінерал субстанція цеоліту та її лікарська форма гранули цеоліту виявляють сорбційну активність по відношенню до ферментів підшлункової залози в експериментах in vitro і in vivo.
6. Препарат гранули цеоліту не змінює моторику ШКТ, не впливає на секреторну функцію шлунка, є нетоксичним і за показником гострої токсичності (ЛД50) належить до класу відносно нешкідливих речовин, не чинить алергізувальної та місцевоподразнювальної дії.
7. Гранули цеоліту можна рекомендувати як сорбційно-детоксикаційний засіб для комплексного лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються ендогенною інтоксикацією.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Є.В. Бондарєв. Експериментальне вивчення ентеросорбента гранул цеоліту при гострому панкреатиті у щурів. // Вісник фармації. - №3(27). – 2001. - С.148.
2. Яковлєва Л.В., Бондарєв Є.В. Сучасні методи сорбції в лікуванні різних захворювань(огляд літератури).// Фармаком.- №1.- Харьков, 2002, С.48-54. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовка до друку).
3. Бондарєв Є.В., Рибачук Д.В. Експериментальне дослідження можливості використання нового ентеросорбенту цеоліту при лікуванні виразкової хвороби шлунка. //Фармаком, - №3.- Харьков, 2002, С.168-170. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовка до друку).
4. Бондарєв Є.В., Рибачук Д.В., Ткачова О.В., Чікіткіна В.В.,.Кошова Є.Ю, Чорна Н.С.. Bив-чення гострої і специфічної токсичності нового ентеросорбента субстанції цеоліту. // Фарма-цевтичний журнал. - №1.- 2003. – С.96-99. (Особистий внесок здобувача: проведення експери-ментальних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовка до друку).
5. Яковлєва Л.В., Бондарєв Є.В. Експериментальне обґрунтування застосування в проктології нового ентеросорбенту на основі природнього мінералу цеоліту – “Грацеол”. // Фармаком.- №2. - 2003. – С.165-172. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовка до друку).
6. Яковлєва Л.В., Бондарєв Є.В. Дослідження впливу гранул цеоліту „Грацеол” на функціональну активність шлунково-кишкового тракту. // Фармаком.-№1. – 2003. –С.82-84. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовка до друку).
7. Яковлєва Л.В., Бондарєв Є.В., Маслова Н.Ф., Крамаренко О.О. Порівняльна характеристика впливу нового ентеросорбенту – гранул цеоліту та сорбогелю на активність панкреатичних ферментів. // Фармаком.-№3. -2004. -С.41-44. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовка до друку).
8. Бондарєв Є.В. Експериментальне обгрунтування можливості використання нового ентеросорбента грацеолу як гепатопротектора.// Клінічна фармація.- №1.- 2004. – С.57-61.
9. Бондарев Е.В. Патоморфологическое исследование гепатопротекторных свойств грацеола при остром токсическом гепатите. // Вісник фармації. - №1(37). – 2004. –С.71-74.
10. Деклараційний патент на винахід 54205 А, Україна, МПК А 61К31/74; А 61К9/16. ЕНТЕРОСОРБЕНТ „ГРАЦЕОЛ” / Яковлєва Л.В., Бондарєв Є.В., Рибачук Д.В.; Заявл.10.06.2002; Опубл.17.02.2003, Бюл.№2. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні патентного пошуку та підготовці опису до патенту).
11. Бондарев Е.В. Влияние субстанции цеолита на течение язвенной болезни желудка. // Медицина на межі століть: Відкриття та перспективи. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених Харківської медичної академії післядипломної освіти. Харків, 1999, С.136-137.
12. Яковлєва Л.В., Бондарєв Є.В.. Вплив субстанції цеоліту на функціональну активність ШКТ. // Тези доповідей: Наукової конференції молодих вчених та студентів. Харків. Видавництво НФАУ 2001., С.106. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовка до друку).
13. Яковлева Л.В., Бондарев Е.В., Кошевая Е.Ю., Цубанова Н.А., Беркало Н.Н.. Изучение иммунотоксических свойств новых препаратов растительного и минерального происхождения. // VIII Российский национальный конгресс „Человек и лекарство”. Тезисы докладов. Москва 2-6 апреля 2001.,С.645. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовка до друку).
14. Бондарєв Є.В. Гепатопротекторна дія субстанції цеоліту на моделі токсичного ураження щурів тетрахлорметаном. // II Національний з′їзд фармакологів України. Фармакологія 2001 – крок у майбутнє. Тези доповідей. Дніпропетровськ 1-4 жовтня 2001., С.31.
15. Е.В.Бондарев. Влияние энтеросорбции на динамику развития патологии поджелудочной железы крыс после холодовой травмы. // Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов: Материалы IV всеукраинской научн.-практ. конф., г.Харьков, 30-31 мая 2002 г./ АМН Украины. НИИ терапии и др.; Под общ. ред. Л.Т. Малой. – Х., 2002.- С.76.
16. Бондарєв Є.В. Дослідження гострої токсичності субстанції цеоліту. // Фармація XXI століття. Тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції, 23-24 жовтня 2002. –м.Харків.- С.131-132.
17. Бондарєв Є.В. Скринінгове вивчення противиразкової дії гранул цеоліту в умовах хронічної виразки шлунка у щурів, викликаної оцтовою кислотою. // Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії. Матеріали всеукраїнського науково-практичного семінару 26 листопада 2004 року м.Харків. – С.433-436.
18. Бондарєв Є.В. Вивчення впливу гранул цеоліту на розвиток виразкової хвороби шлунка. // III Міжнародна науково-практична конференція „Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія”. Тези доповідей. Частина 1, 21-23 травня 2003 м.Харків.- С.51.
19. Бондарев Е.В., Невзоров В.П. Ультраструктурные изменения клеток прямой кишки у крыс при моделировании фенольного проктита с последующим лечением. // Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т.Малої. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 20-21 травня 2004.- С.27. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовка до друку).
20. Бондарев Е.В. Сравнительная оценка влияния нового энтеросорбента цеолита с энтеросгелем на активность панкреатических ферментов. //Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т.Малої. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 20-21 травня 2004.- С.28.

**Бондарєв Є.В., „Експериментальне обгрунтування використання нового препарату - гранул цеоліту як ентеросорбенту при патології шлунково-кишкового тракту”. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05.-фармакологія - Національний фармацевтичний університет, Харків, 2005.

Проведено фармакологічне вивчення нового природнього ентеросорбенту гранул цеоліту, отриманих з природнього глинистого мінералу – цеоліту. Встановлено, що гранули цеоліту у дозі 500 мг/кг мають широкий спектр фармакологічної активності: сорбційну, протизапальну, антиоксидантну, за якими вони перевищують препарат порівняння ентеросгель.

При вивченні специфічної фармакологічної активності гранул цеоліту на модельних патологіях виразок шлунка різної етіології, панкреатиту, проктиту, тетрахлорметанового та тетрацеклінового гепатитів, холестазу печінки виявлені переваги нового препарату перед ентеросгелем за всіма виучуваними показниками. Гранули цеоліту є „відносно нешкідливими”, не чинять токсичної дії на органи і системи тварин при вивченні хронічної та специфічної токсичності.

Гранули цеоліту рекомендуються як новий ентеросорбент природнього походження для патогенетичного лікування різних патологій шлунково-кишкового тракту. Гранули цеоліту характеризуються широким спектром фармакологічних ефектів і вигідними економічними характеристиками.

*Ключові слова:* експериментальне дослідження, сорбційна дія, цеоліт, гранули, шлунково-кишковий тракт.

**Бондарев Е.В. „ Экспериментальное обоснование использования нового препарата – гранул цеолита как энтеросорбента при патологии желудочно-кишечного тракта”. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05. – фармакология.- Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2005.

Проведено фармакологическое изучение нового энтеросорбента - гранул цеолита природного происхождения, предназначенного для профилактики и комплексного лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Оригинальность гранул цеолита заключается в использовании природного глинистого минерала цеолита и крахмала. Цеолит содержит в своем составе полный комплекс микроэлементов, необходимых для нормального жизнеобеспечения организма.

На основании скрининговых исследований, проведенных на модели хронического поражения слизистой оболочки желудка уксусной кислотой по Takagi и соавт., установлено, что гранулы цеолита максимально эффективны в дозе 500 мг/кг. В этой дозе препарат уменьшает количество язв слизистой оболочки желудка более чем в 6,3 раза, а также приводит к максимальному снижению количества животных, которые имели поражение слизистой оболочки желудка, в сравнении с группой контрольной патологии.

Исследование протекторных свойств гранул цеолита на модели фенольного проктита, вызванного введением формалина в прямую кишку, показало наличие у него более выраженного противоязвенного действия, чем у препарата сравнения энтеросгеля. Так, за показателем некроза слизистой оболочки прямой кишки гранулы цеолита превосходили препарат сравнения - энтеросгель в 2,4 раза, по противовоспалительному действию – в 2,1 раза. О более выраженном позитивном влиянии гранул цеолита на протекание репаративного процесса в прямой кишке свидетельствует активность общетрофических процессов в организме животных, на что указывает достоверное увеличение массы тела животных в сравнении с выходными данными. Отличия в эффективности лечебного действия гранул цеолита и энтеросгеля можно объяснить разным химическим составом препаратов и пространственной структурой молекул.

Проведенные исследования влияния гранул цеолита на течение экспериментального острого панкреатита у крыс показали, что препарат проявляет более выраженное лечебное действие, чем энтеросгель. Об этом свидетельствует уменьшение уровня интоксикации у животных, что позитивно влияло на функциональную активность поджелудочной железы и показатели липидного, белкового и углеводного обменов.

Изучена эффективность гранул цеолита и препарата сравнения энтеросгеля на модели экспериментального тетрахлорметанового гепатита у крыс. Установлено, что под действием гранул цеолита динамика показателей ПОЛ была направлена на восстановление показателей: достоверно снижался уровень продуктов ПОЛ – ТБК- активных продуктов, ДК и повышался уровень G-SH за счет сорбции токсических веществ ендогенного происхождения. Энтеросгель также достоверно снижал содержание ТБК-активных продуктов и ДК (только в гомогенате печени) и восстанавливал пул G-SH относительно контрольной патологии. Кроме этого, гранулы цеолита в отличие от энтеросгеля достоверно повышали скорость секреции желчи и синтез холестерина относительно группы контрольной патологии. Под влиянием энтеросгеля скорость секреции желчи и ситез холестерина сохранялись на уровне контрольной патологии.

Гранулы цеолита являются „ относительно безвредным” препаратом, не проявляют токсического действия на органы и системы животных при изучении хронической и всех видов специфической токсичности (аллергезирующее действие, кумуляция, иммунотоксичность, эмбриотоксичность, гонадотоксичность).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что оригинальный состав гранул цеолита, включающий природный цеолит, макро- и микроэлементы, крахмал,- определяет значительные преимущества его перед аналогичными лекарственными средствами данного типа.

Гранулы цеолит рекомендуют как новый энтеросорбент для патогенетического лечения различных заболеваний ЖКТ.

*Ключевые слова:* экспериментальное исследование, сорбционное действие, цеолит, гранулы, ЖКТ.

**Bondarev E.V. „Experimental researche of the use of a new preparation - granules of zeolite as enterosorbent at pathologies of a gastroenteric path”. – Manuscript.**

Thesis on the Candidate of Pharmaceutical Sciences Degree on speciality 14.03.05.-pharmacology.- National Pharmaceutical University, Kharkov, 2005.

Pharmacological studying new enterosorbent of granules of the zeolite received from a natural clay mineral - the zeolite intended for preventive maintenance and treatment of various diseases of a gastroenteric path is lead. Originality of granules zeolite consists in use of a natural clay mineral of zeolite and starch. Last contains in the structure a full complex of microelements necessary for normal life-support of an organism.

At studying specific pharmacological activity of granules zeolite on modelling pathologies of stomach ulcers different etiology, tetrahlormetan of hepatites, holestaze of liver, proktit - advantages of a new preparation of granules zeolite before enterosgelum on all studied parameters are revealed. Granules zeolite - "rather nontoxical", do not render toxic action on bodies and system of animals at studying chronic and specific toxicity.

Granules zeolite are recommended as new enterosorbent of natural origin for pathogenetic treatment of different pathologies of a gastroenteric path. Granules zeolite are characterized by a wide spectrum of activity and favourable economic characteristics.

Keywords: experimental researches, sorbtion activity, zeolite, granules, a gastroenteric path.

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