

ИЗУЧЕНИЕ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ ДИОСМИНА, ГЕСПЕРИДИНА И «ДЕТРАЛЕКСА» ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Сергеева Е.О., Доркина Е.Г., Духанина И.В., Скульте И.В., Андреева О.А., Шаренко О.М.

Пятигорский филиал ГБОУ ВПО «ВолгГМУ», г. Пятигорск (357500, г. Пятигорск, ул. Кучуры, 1) e-mail: maklea@yandex.ru

Гесперидин, диосмин и детралекс обладают выраженным гепатозащитным действием при лечебно-профилактическом применении в эффективной дозе на фоне острого токсического поражения печени CCl_4 , превышающим по своей эффективности таковое действие референтного препарата карсила в эквивалентной дозе. Сочетание гесперидина и диосмина 1:9, как в препарате «Детралекс», приводит к усилению гепатозащитного эффекта. Можно предположить, что сосудистые эффекты, которыми обладают гесперидин, диосмин и детралекс, такие как улучшение микроциркуляции и метаболизма сосудистой стенки, имеют также немаловажное значение для проявления ими гепатозащитной активности. При назначении больным с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей венотонизирующего и ангиопротекторного препарата «Детралекс» следует учитывать его возможное сопутствующее позитивное гепатозащитное действие.

Ключевые слова: флавоноиды, гепатозащитное действие, детралекс, гепатопротекторы.

STUDY OF PROTECTIVE ACTION DIOSMIN, HESPERIDIN AND "DETRALEX" AT HEPATOTOXICITY

Sergeeva E.O., Dorkina E.G., Dukhanina I.B., Skulte I.B., Andreeva O.A., Sharenko O.M.

GBOU VPO Volgograd state medical university, Pyatigorsk branch, Pyatigorsk, Russia (357500, Pyatigorsk, prosp. Kalinin, 11), e-mail: maklea@yandex.ru

Hesperidin, diosmin and detraleks demonstrate significant hepatoprotective effect in health-care use in the effective dose against the acute toxic liver injury CCl_4 , more effective than the reference drug effects such CARS equivalent dose. The combination of diosmin and hesperidin 9:1, as in the preparation "Detralex" leads to increased hepatoprotective effect. It can be assumed that the vascular effects, which have hesperidin, diosmin and detraleks, such as, improved microcirculation and metabolism of the vascular wall, are also of great importance for the manifestation of their hepatoprotective activity.

The appointment of patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs and angio venotonic drug "Detralex" should take into account its possible concomitant positive hepatoprotective effect.

Keywords: flavonoids, hepatoprotective effect detraleks, hepatoprotectors

Введение

В связи с ухудшением экологической обстановки и ростом числа гепатотоксических ксенобиотиков актуальной задачей является создание новых эффективных гепатопротекторных препаратов или расширение спектра фармакологического применения уже имеющихся зарегистрированных препаратов, нормализующих строение, метаболизм, функции паренхимы печени. Особенно велика потребность в гепатозащитных средствах при терапии заболеваний печени токсической этиологии, т.к. печень является основным органом, в котором осуществляется метаболическая биотрансформация ксенобиотиков, многие из которых обладают гепатотоксическими свойствами. Известно, по крайней мере, 80 000 гепатотоксических соединений, с которыми человек контактирует в течение всей жизни. В 30% случаев острых отравлений возникают клинические проявления химического повреждения

печени, у 7% людей, получавших лекарственные препараты, развиваются медикаментозные поражения этого органа [5].

Повреждения печени могут вызывать различные группы лекарственных препаратов: противотуберкулезные, нестероидные противовоспалительные, противоопухолевые средства, антибиотики [7; 9]. Побочные эффекты лекарственных препаратов выступают в роли причинного фактора 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет [6].

Кроме того, поражения печени довольно часто развиваются у больных токсикоманией и у лиц, злоупотребляющих алкоголем, что связано с его довольно выраженной гепатотоксичностью [8]. Отмечается [1], что после вирусов алкоголь является второй по частоте причиной хронических диффузных заболеваний печени.

Таким образом, в связи с неблагоприятной экологией, ростом потребления алкоголя, распространением токсикоманий, бесконтрольным применением медикаментов, недостаточной эффективностью существующих гепатопротекторов остаётся высокой потребность в изыскании гепатозащитных средств, повышающих резистентность печени к действию химических агентов, нормализующих её метаболизм в условиях напряжения детоксицирующей функции, а также внедрение этих препаратов в широкую медицинскую практику, что имеет особую социальную значимость.

Перспективными соединениями в качестве гепатопротекторов следует считать флавоноиды, обладающие низкой токсичностью и широким спектром фармакологической активности, основой которой, по мнению большинства исследователей, считается установленное для данного класса веществ антиоксидантное действие.

В последние годы возрос интерес к роли гемодинамических и гемореологических нарушений в развитии заболеваний печени. Показано, что флавоноиды оказывают положительное влияние на эндотелиальную функцию и тонус сосудов, органный кровоток и реологические свойства крови [10]. Для гесперидина и диосмина, являющихся флавоноидами, установлено, что одним из основных их действий является капилляроукрепляющее, выражающееся в понижении пропускаемости стенок сосудов [4]. В настоящее время для лечения хронической венозной недостаточности хорошо зарекомендовал себя флебопротектор «Детралекс», основными компонентами которого и являются гесперидин и диосмин в соотношении 1:9, стабилизирующие структурные компоненты венозной стенки и повышающие её тонус [2; 6].

Одним из механизмов увеличения резистентности сосудов артерий и вен под действием гесперидина и диосмина является увеличение текучести липидов биомембран этих сосудов, что приводит к уменьшению их ломкости и увеличению гибкости. Уменьшение проницаемости сосудов связано с процессом упорядочения липидов в мембранах тканей под действием этих

веществ, что соответствует литературным данным о механизме уменьшения проницаемости биомембран. Данное свойство флавоноидов имеет немаловажное значение в проявлении ими также и гепатозащитного действия.

Цель исследования

Изучение гепатозащитного действия гесперидина, диосмина и препарата «Детралекс», содержащего данные соединения.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования служили полученные на кафедре органической химии Пятигорского филиала ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Э.Т. Оганесяна гесперидин – 7-О-рамноглюкозид гесперитина (5,7,3' – тригидрокси- 4'-метоксифлавонон), выделенный из кожуры цитрусовых [3], диосмин - 7-О-рамноглюкозид диосметина (5,7,3' – тригидрокси- 4'-метоксифлавонон – из *Vicia tanuifolia* (variabilis) Roth и препарат «Детралекс» фирмы Сервье.

Исследования проведены на 106 белых беспородных половозрелых крысах обоего пола, весом 200-220 г. Гесперидин, диосмин и детралекс вводили перорально в дозе 100 мг/кг в виде водной суспензии. В качестве препарата сравнения использовали официальный гепатопротектор флавоноидной природы «Карсил» в дозе 100 мг/кг.

Модель острого СС1₄-гепатоза воспроизводили путем введения per os с помощью зонда 3 раза через день 50%-ного раствора СС1₄ в вазелиновом масле в дозе 0,15 мл/100 г массы тела животного. Исследуемые вещества вводили перорально за 7 дней до введения СС1₄ и затем на фоне воспроизведения СС1₄-поражения печени. Контролем служили животные, которым вводили такой же объём растворителя. Забой животных проводили путём декапитации под лёгким эфирным наркозом через сутки после последнего введения СС1₄ (контроль) или совместно с веществом (опыт).

Эффективность гепатозащитного действия оценивали по нормализации биохимических показателей функционального состояния печени. Активность аланинаминотрансферазы (АлАт) в сыворотке крови определяли по методу Reitman S. и Frankel S., щелочной фосфатазы (ЩФ) – по методу Бессея, Лоури, Брока, содержание в сыворотке крови общего билирубина (ОБ) – по Йендрашику, используя стандартные наборы «La Chema», содержание гликогена в печени определяли по реакции с фенолом в кислой среде после щелочного гидролиза. Количество триглицеридов (ТГ) в гомогенате печени измеряли по Gottfried S.P., Rosenberg B. в модификации Сентебовой, содержание фосфолипидов - по методу, основанному на определении концентрации неорганического фосфата (P_н), освободившегося при кислотном

гидролизе. Определение белка в печени проводили по методу Лоури в модификации Miller G. L.

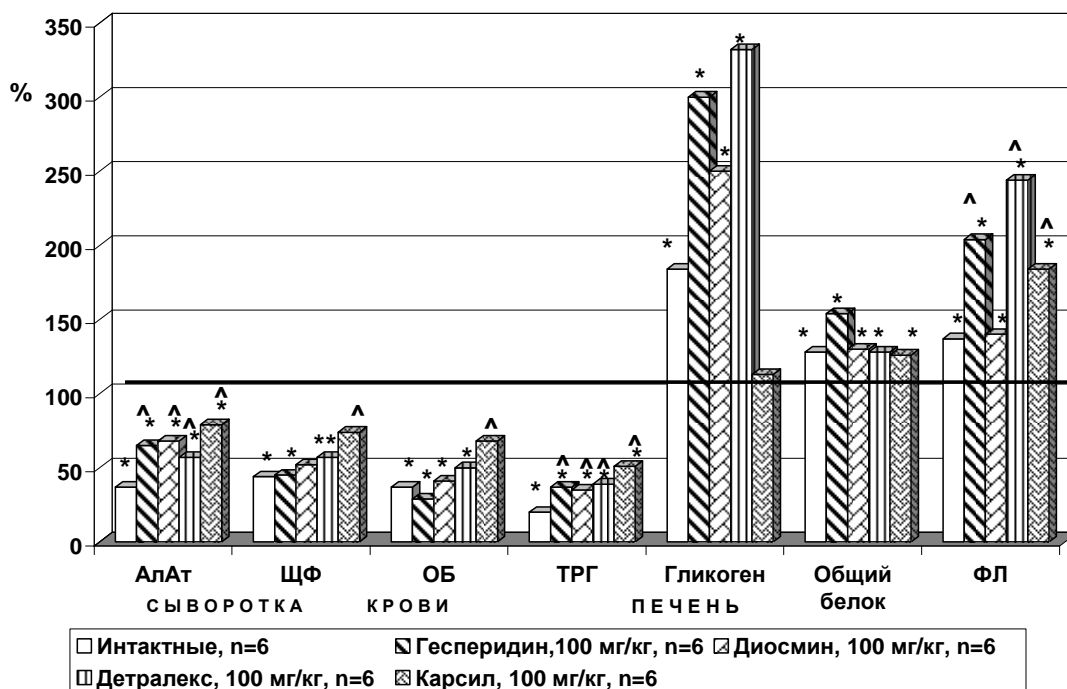
Статистическую обработку результатов проводили с помощью параметрического критерия t Стьюдента с определением средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки (m).

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты показали, что острый CCl₄-гепатоз сопровождался развитием холестаза (повышение активности ЩФ на 127%, ОБ – на 171%), цитолиза (повышение активности АлАт на 171%). Уменьшение содержания в печени ФЛ (-27%) явилось, вероятно, одной из причин жирового перерождения печени, что подтверждалось значительным увеличением (+389%) количества ТРГ в печени. У контрольных животных отмечалось нарушение белковосинтетической функции печени - уменьшение содержания белка (-22%), кроме того, наблюдалось снижение содержания гликогена в печени на 46%.

Лечебно-профилактическое введение гесперидина, диосмина, детралекса и карсила способствовало нормализации содержания общего белка в печени и ОБ (исключение карсил) в сыворотке крови. Активность ЩФ достоверно снизилась под влиянием гесперидина, диосмина и детралекса на 55, 48 и 43% соответственно, а под влиянием карсила оставалась на уровне контроля. Применение гесперидина, диосмина, детралекса и карсила способствовало достоверному снижению активности АлАт сыворотки крови (-35; -32; -43 и -26% соответственно), причём в наибольшей степени под влиянием детралекса, но полной нормализации не происходило во всех случаях. Содержание ТРГ в печени снизилось примерно в равной степени как под влиянием природных биофлавоноидов (гесперидина -63% и диосмина -65%), так и венотонизирующего препарата «Детралекс» (-61%), но при этом их содержание в печени не достигло уровня интактных животных. Официальный гепатопротектор «Карсил» в наименьшей степени препятствовал развитию жировой дистрофии в печени при CCl₄-гепатозе, так как снижал содержание ТРГ в печени только лишь на 49%. Содержание гликогена в печени в наибольшей степени увеличилось под влиянием детралекса (+232%) таким образом, что превысило даже уровень интактных значений на 81%. Введение же животным отдельно гесперидина и диосмина в дозах 100 мг/кг также увеличивало содержание гликогена (+200% и +150% соответственно), но не так значительно, как в случае детралекса, представляющего собой сочетание диосмина и гесперидина, а карсил вообще не повлиял на данный показатель ($P_k > 0,1$). Похожая картина наблюдалась и в отношении содержания ФЛ, основных субстратов ПОЛ, в печени: детралекс увеличил их содержание на 144% по отношению к контрольным животным и на 79% в сравнении с нормой (рисунок 1). Увеличение содержания гликогена в печени под влиянием детралекса гесперидина и диосмина до значений, превышающих таковые

у интактных крыс, вероятно, можно объяснить тем, что в сложившейся в клетке метаболической ситуации данные объекты исследования, скорее всего, способствовали использованию в качестве энергосубстратов для аэробного пути окисления в митохондриях не глюкозы, а ТРГ, содержание которых в печени снижается, а глюкоза откладывается в данном органе в виде гликогена, содержание которого увеличивается.



**100% - контрольные животные; ^ - достоверно по отношению к интактным животным;
* - достоверно по отношению к контрольным животным.**

Рисунок 1 - Влияние лечебно-профилактического введения гесперидина, диосмина и детралекса на биохимические показатели функционального состояния печени при остром CCl_4 -гепатозе у крыс

Таким образом, близкие по структуре флавоноидные соединения гесперидин и диосмин в дозе 100 мг/кг на фоне CCl_4 -гепатоза оказали сравнимое по своей эффективности гепатозащитное действие. При применении детралекса, содержащего диосмин и гесперидин в соотношении 1:9, наблюдалось усиление гепатозащитной активности по ряду показателей (содержание гликогена, ФЛ в печени). Необходимо отметить, что введение детралекса практически по всем показателям оказалось также более эффективным, чем лечебно-профилактическое применение карсила.

Выявленный синергизм между диосмином и гесперидином, как это имеет место в препарате «Детралекс», в проявлении гепатозащитного действия, возможно, связан с повышением антиоксидантной активности при их совместном действии и способности более эффективно сдерживать усиление ПОЛ, вызванное CCl_4 , о чём свидетельствует восстановление содержания фосфолипидов в печени, являющихся основными составными компонентами

биомембран, и восстановление их целостности (снижение активностей АЛат в сыворотке крови). Имеются сведения о том, что действие комбинации антиоксидантов, один из которых является более сильным, а другой – более слабым, значительно превышает действие одного антиоксиданта, поскольку более слабый выступает в качестве протондонатора, способствуя восстановлению активности другого антиоксиданта, что усиливает совместный ингибирующий эффект. Как показано нашими исследованиями, агликон диосметин обладает большей антиоксидантной активностью, а гесперитин значительно уступает ему в способности тормозить Fe^{2+} -аскорбатзависимое ПОЛ.

Выводы

Изучение комплекса биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени, позволило установить, что гесперидин, диосмин и детралекс обладают выраженным гепатозащитным действием при лечебно-профилактическом применении в эффективной дозе на фоне острого токсического поражения печени СС1₄, превышающим по своей эффективности таковое действие референтного препарата карсила в эквивалентной дозе.

Усиление гепатозащитного эффекта диосмина и гесперицина в соотношении 1:9, как в препарате «Детралекс», может быть объяснено с позиции того, что, как более слабый антиоксидант, гесперидин способствует восстановлению расходуемых на обезвреживание радикалов $\cdot OH$ и O_2^- более активных молекул диосмина, выступая в качестве синергиста последнего в реакциях обрыва цепей свободнорадикального ПОЛ.

Можно предположить, что сосудистые эффекты, которыми обладают гесперидин, диосмин и детралекс, такие как улучшение микроциркуляции и метаболизма сосудистой стенки, имеют также немаловажное значение для проявления ими гепатозащитной активности.

Список литературы

1. Апросина З.Г. Хронические диффузные заболевания печени (современные тенденции) // Клинич. фармакология и терапия. – 1996. – Т. 5, № 1. – С. 14-18.
2. Богачёв В.Ю. Современная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Полифарм. - 2004. - № 40. - С. 5-6.
3. Выделение гесперицина и суммарной флавоноидной фракции из отходов цитрусовых и экспериментальное изучение их использования в качестве гепатозащитных средств / Е.Г. Доркина [и др.]. – Пятигорск, 2002. – 31 с. – Деп. в ВНИИТИРАН 11.07.2002. № 1308-В2002.
4. Земцова Г.Н., Бандюкова В.А. Флавоноиды как лекарственные препараты // Фармация. - 1982. - № 3. - С. 68-70.
5. Катикова О.Ю. Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 6. – С. 53-56.

6. Крикова А.В. Экспериментально-теоретическое обоснование кардиопротективных свойств индивидуальных соединений и фитокомплексов полифенольной природы : автореф. ... д-ра фармац. наук. - Пятигорск, 2012. - 42 с.
7. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клинич. фармакология и терапия. – 2005. – Вып. 14, № 1. – С. 10-14.
8. Системы ПОЛ и биотрансформации этанола в печени как маркеры предрасположенности к гепатотоксичности этанола / М.И. Бушма [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 134, № 12. – С. 693 – 696.
9. Токсическое повреждение печени диклофенаком натрия / Ю.В. Муравьев [и др.] // Клинич. фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, № 2. – С. 94 – 96.
10. Buxton N.D., Kaiser R.A, Buxton I.L. Vascular actions of the polyphenolic catechin gallate EGCG: endothelium-dependent contraction and relaxation // Proc. West. Pharmacol. Soc. - 2003. - Vol. 46, N. 3. - P. 37-38.

Рецензенты:

Ивашев Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. каф. клинической фармакологии, Пятигорский филиал ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» МЗ РФ, г. Пятигорск.

Погорелый Василий Ефимович, доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии и патологии, Пятигорский филиал ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» МЗ РФ, г. Пятигорск.