

Академік НАН України Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко,  
О. М. Литвиненко

## Порівняльна оцінка впливу препаратів на основі фосфоліпідів різного походження на фосфоліпідний склад печінки за токсичного гепатиту мишей

*Insufficient renewal of quantitative descriptions of indices of the spectrum of phospholipids of liver is established on mice at experimental toxic hepatitis through 1.5 month of self-rehabilitation. It is experimentally confirmed that the pathological changes of phospholipids of liver can be corrected by including the preparations of reparation action in the therapeutic chart, in particular phospholipids-including facilities – biologically active addition FLP-MD and preparation “Essentiale-forte” that reveal different efficiencies.*

На сучасному етапі розвитку медицини широке застосування численних хіміотерапевтичних препаратів часто ускладнюється медикаментозним ураженням печінки. Це пояснюється участю печінки в процесах знешкодження та елімінації з організму лікарських препаратів і їх метаболітів. Ушкодження гепатоцитів, як правило, супроводжується порушенням проникності та цілісності плазматичної та внутрішньоклітинних мембранних систем [1]. Цитотоксична дія метаболітів лікарських засобів на печінку полягає в тому, що при надходженні їх до гепатоцитів утворюються полярні метаболіти, здатні ковалентно зв'язуватися з біомолекулами, виключаючи їх з внутрішньоклітинного метаболізму і обумовлюючи цим розвиток некрозу. Водночас виснажуються запаси детоксикуючих внутрішньоклітинних факторів, передусім глутатіону. Крім цього, у реакціях окиснення утворюються вільні радикали, що ковалентно зв'язуються з білками і ненасиченими жирними кислотами, спричиняючи ушкодження клітинних мембран [2]. Тому залишається актуальним розробка і впровадження в гепатологію лікарських засобів, що виявляють гепатопротекторну та репаративну дії при ушкодженні структурно-функціонального стану клітинних мембран. До таких лікарських засобів слід віднести фосфоліпідомісні препарати тваринного та рослинного походження [3].

У зв'язку з вищесказаним метою нашого дослідження було проведення порівняльної оцінки ефективності корегуючої дії препаратів на основі фосфоліпідів різного походження на ліпідний склад печінки при її токсичному ураженні.

Відомий препарат “Есенціале-форте”, який створено на основі фосфоліпідів із сої, що містять есенціальні жирні кислоти, сприяє відновленню структури клітинних мембран, покращує енергетичний баланс та прискорює регенерацію гепатоцитів, перетворюючи нейтральні жири і холестерол у форми, більш доступні для метаболізму [4].

Основна діюча речовина розробленої нами біологічно активної добавки (БАД) FLP-MD — це суміш фосфоліпідів із молока (80% припадає на фосфатидилхолін, сфінгомієлін, фосфатидилетаноламін), до складу яких входять як насичені, так і ненасичені жирні кислоти. Фосфоліпіди БАД FLP-MD за хімічною будовою та фізико-хімічними властивостями максимально наближені до ліпідної компоненти клітинних мембран тваринного організму, що сприяє кращому їх засвоюванню [5, 6]. Встановлено репаративну, антиоксидантну, протизапальну, жовчогінну та імуностимулюючу дії БАД на організм тварин [7].

В експериментальних дослідженнях використані миші (самці) лінії СВА двомісячного віку з масою тіла 18–20 г, з яких формували чотири дослідні групи по шість тварин у кожній. Медикаментозну форму токсичного гепатиту з одночасними ознаками гастроентериту у мишей I, II і III груп викликали за розробленою нами моделлю [8] шляхом перорального застосування препарату “Диклофенак”, що входить до групи нестероїдних протизапальних препаратів, у дозі 12,5 мг/кг маси тіла, один раз на добу, впродовж двох тижнів. Після чого мишам I групи вводили препарат “Есенціале-форте” у дозі 500 мг/кг маси тіла, тваринам II групи — БАД FLP-MD репаративної дії в дозі 13,5 мг/кг маси тіла, а тварин III групи піддавали самореабілітації (без лікування). Контрольну групу формували з інтактних тварин. Тривалість досліджу становила 65 днів.

У результаті проведених досліджень встановлено (табл. 1), що в печінці мишей, яких піддавали самореабілітації (III група), істотно знижується вміст як загальних фосфоліпідів — на 16,3%, так і окремих їх видів: фосфатидилхоліну (ФХ) — на 32,1%, фосфатидилетаноламіну (ФЕ) — на 19,8%, фосфатидилсерину (ФС) — на 16,5%, сфінгомієліну (СМ) — на 26,7%, фосфатидилінозиту (ФІ) — на 9,7%, лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) — на 13,6%, лізофосфатидилінозиту (ЛФІ) — на 43,6%, фосфатидної кислоти (ФК) — на 19,7% порівняно з контролем. Зазначені фосфоліпіди домінують у клітинних мембранах. Тому зниження вмісту як загальних, так і індивідуальних фосфоліпідів при токсичному гепатиті мишей, можливо, пояснюється структурно-функціональними змінами клітинних мембран ураженої печінки. Це вказує на необхідність прискорення інтенсивності репаративних процесів в її паренхімі.

При застосуванні препарату “Есенціале-форте” (I група) у печінці мишей вірогідно знижується вміст загальних фосфоліпідів на 10,7 % та окремих їх видів: ФЕ — на 14,2%, ФС — на 18,0%, ЛФХ — на 15,9%, ФК — на 12,4%, що проявляється на тлі відновлення кількісних характеристик інших фосфоліпідів. Як відомо [9], ФХ і СМ локалізуються переважно в зовнішньому шарі клітинних мембран, тоді як ФЕ та ФС — у внутрішньому. У клітинах, крім синтезу *de novo*, відбувається взаємоперетворення фосфоліпідів, що, очевидно, пов'язано із забезпеченням тканин дефіцитними їх видами, особливо за розвитку патології. Виявлені нами зміни фосфоліпідного спектра печінки, можливо, зумовлені розвитком компенсаторних процесів в організмі тварин у період клінічного одужання і стосуються насамперед відновлення фосфоліпідної організації зовнішнього шару клітинних мембран гепатоцитів [10]. При цьому зниження вмісту ФК підтверджує факт інтенсивного її використання в ендogenous синтезі фосфоліпідів.

Таблиця 1. Вміст фосфоліпідів у печінці мишей за різних способів корекції, мг · % ( $n = 6$ ;  $M \pm m$ )

Фракції фосфоліпідів	Контроль	I група	II група	III група
Загальні фосфоліпіди	3959,85 ± 10,0	3534,61 ± 8,9*	4751,66 ± 15,8*	3312,42 ± 8,6*
Фосфатидилхолін	746,86 ± 10,68	652,98 ± 3,56	901,98 ± 20,59*	506,98 ± 14,17
Фосфатидилетаноламін	720,03 ± 7,12	617,50 ± 24,01*	906,76 ± 11,49*	577,34 ± 12,06*
Фосфатидилсерин	451,59 ± 7,32	370,49 ± 7,82*	575,21 ± 6,23*	377,08 ± 9,19*
Сфінгомієлін	331,32 ± 36,34	295,26 ± 6,05	347,80 ± 7,66	242,97 ± 5,43*
Фосфатидилінозитол	311,85 ± 5,93	300,94 ± 4,80	377,42 ± 3,59*	281,45 ± 9,64*
Лізофосфатидилхолін	364,75 ± 11,67	306,62 ± 7,29*	367,86 ± 13,17	315,14 ± 4,82*
Лізофосфатидилетаноламін	375,01 ± 7,91	381,14 ± 6,94	451,95 ± 7,42*	552,59 ± 6,03*
Лізофосфатидилінозитол	291,32 ± 8,31	288,16 ± 6,58	457,68 ± 10,06*	164,18 ± 14,17*
Фосфатидна кислота	367,12 ± 8,90	321,52 ± 16,27*	365,00 ± 8,62	294,69 ± 4,52*

\* Дані вірогідні порівняно з контролем,  $P < 0,05$ .

При застосуванні БАД FLP-MD (II група) у печінці мишей відмічено підвищення рівня як загальних — на 20,0%, так і індивідуальних фосфоліпідів: ФХ — на 20,3%, ФЕ — на 25,1%, ФС — на 27,7%, ФІ — на 21,0%, ЛФЕ — на 20,5%, ЛФІ — на 57,9%, що, ймовірно, спричинено інтенсивним всмоктуванням та ресинтезом фосфоліпідів у кишечнику і покращенням умов для ендогенного синтезу в печінці. Це свідчить про можливість забезпечення організму хворих тварин дефіцитними видами фосфоліпідів, що необхідні для відновлення мембранних структур патологічно змінених клітин печінки, шляхом перорального застосування в період реабілітації БАД FLP-MD.

Отже, результати досліджень фосфоліпідного спектра печінки при відтворенні токсичного гепатиту в мишей свідчать про наявність порушень в обміні фосфоліпідів за 1,5-місячної самореабілітації, що може негативно впливати на інтенсивність репаративних процесів в її паренхімі. Застосування фосфоліпідовмісних лікувальних засобів “Есенціале-форте” та БАД FLP-MD сприяє підвищенню вмісту в печінці окремих видів фосфоліпідів. Проте інтенсивність та особливості відновлення фосфоліпідного спектра печінки тварин відповідних груп (I і II) значно відрізняються, що може свідчити про відмінності механізмів розвитку репаративних процесів у паренхімі печінки при застосуванні цих препаратів.

Різний вплив фосфоліпідовмісних лікувальних засобів на інтенсивність репаративних процесів у гепатоцитах, імовірно, пов’язаний з відмінностями походження екзогенних фосфоліпідів. Так, при застосуванні препарату “Есенціале-форте” відмічено зниження вмісту ФЕ, ФС, ЛФХ та ФК на фоні відновлення рівня інших видів фосфоліпідів. Такі зміни можуть супроводжуватися недостатньо швидким розвитком відновлювальних процесів у мембранних структурах печінки тварин, що перехворіли. Водночас застосування БАД FLP-MD на основі фосфоліпідів молока значно прискорює інтенсивність відновлення кількісних характеристик фосфоліпідного спектра печінки в мишей, що позначається на підвищенні їх загального вмісту в цьому органі. Це, можливо, пояснюється сприятливим співвідношенням та особливостями хімічної будови фосфоліпідів, що входять до складу БАД і є дефіцитними для хворого організму.

1. *Моисеев С. В.* Лекарственная гепатотоксичность // Клинич. фармакология и терапия. – 2005. – 14, № 1. – С. 10–14.
2. *Черний В. И., Тюменцева С. Г., Кузнецова И. В. и др.* Использование гепатопротекторов в лечении фульминантной печеночной недостаточности: Метод. рекомендации. – Киев, 2005. – С. 27.
3. *Го А. А., Эсауленко Е. В.* Применение гепатопротектора Хофитол в терапии хронического гепатита С // Хвороби печінки в практиці клініциста. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю. – Харків, 2007. – С. 78–79.
4. *Скатков С. Н.* Фармакотерапия: эссенциальные фосфолипиды, имитация путем заимствования // Рос. мед. журн. – 1998. – № 4. – С. 9–11.
5. *Мельничук Д. О., Грищенко В. А.* Показники ліпідного і фосфоліпідного спектрів плазми крові за репаративної терапії при неонатальній ентеропатології телят // Укр. біохім. журн. – 2005. – 77, № 1. – С. 89–95.
6. *А. с. 1289440 А1 СССР, А23 С 17/00.* Способ получения фосфолипидов /Д. О. Мельничук, В. К. Лешко, А. В. Стефанов и др. – № 3846599/31–13; Заявл. 23.01.85; Оpubл. 15.02.87, Бюл. № 6. – 2 с.
7. *Грищенко В. А.* Біохімічне та клінічне обґрунтування застосування засобів репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока при ентеропатології телят: Автореф. дис. . . . д-ра вет. наук. – Київ, 2006. – 44 с.
8. *Терещенко С. В., Литвиненко О. М., Грищенко В. А.* Способи моделювання гепатиту у лабораторних тварин // Матеріали конф. проф.-викл. складу, наук. співробітників і аспірантів ННІ ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва. – Київ: НАУ, 2006. – С. 114.

9. Пат. № 1289440 А1 СССР, А 61 К 37/22. Способ получения фосфолипидов / Д. А. Мельничук, В. К. Лишко, А. В. Стефанов и др. – Заявл. 23.01.85; Оpubл. 15.02.87.
10. Минушкин О. Н. Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами // Consilium medicum. Экстра-вып. – 2001. – С. 9–11.

*Національний аграрний університет, Київ*

*Надійшло до редакції 05.06.2007*