



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **49872** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
G09B 23/00
A61K 31/185

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ АНТИТОКСИЧНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ

1

(21) u200913004

(22) 14.12.2009

(24) 11.05.2010

(46) 11.05.2010, Бюл.№ 9, 2010 р.

(72) ПОСОХОВА КАТЕРИНА АНДРІЇВНА, ШЕВЧУК
ОКСАНА ОЛЕГІВНА, ОЛЕЩУК ОЛЕКСАНДРА МИ-
ХАЙЛІВНА, ДАЦКО ТАМАРА ВІКТОРІВНА, ЧЕР-
НУХІНА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА, НІКОЛАЄВА
ВАЛЕНТИНА ВАЛЕНТИНІВНА

2

(73) ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

(57) Спосіб корекції антитоксичної функції печінки,
що включає етап сорбційної ентеральної детокси-
кації, який **відрізняється** тим, що додатково приз-
начають препарат антитоксичної дії глутаргін - сіль
L-аргініну у суміші з глютаміновою кислотою, який
застосовують інтраперитонеально з розрахунку 45
мг/кг маси один раз на добу впродовж двох тижнів.

Корисна модель стосується медицини, а саме експериментальної патології, і може бути викорис-
тана для корекції токсичного гепатиту різної при-
роди.

Відомий спосіб корекції антитоксичної функції
печінки, що включає етап сорбційної ентеральної
детоксикації [1]. За відомим способом, етап сорб-
ційної детоксикації здійснюють ентеральним вве-
денням препарату з адсорбційною активністю,
зокрема ентеросгелю.

Недоліком відомого способу є недостатня лі-
кувальна ефективність, що впливає із обмеженої
спроможності ентеросгелю як адсорбенту забез-
печити необхідний рівень відновлення антитоксич-
ної функції печінки.

В основу корисної моделі поставлено завдан-
ня вдосконалити відомий спосіб, в якому шляхом
призначення додаткового медикаментозного засо-
бу, дія якого спрямована на інтенсифікацію проце-
сів зв'язування і елімінації з організму амонієвміс-
них метаболітів, досягають підвищення
ефективності лікувального способу.

При вирішенні поставленого завдання було
взято до уваги те, що усі порушення обміну речо-
вин в організмі при гострих та хронічних уражен-
нях печінки різного ґенезу складаються у складові
синдрому метаболічної інтоксикації. Лікувальний
ефект ентеросорбції як неінвазивного методу де-
токсикації полягає у селективному зв'язуванні в
шлунково-кишковому тракті екзогенних та ендо-
генних токсичних сполук. Відомий позитивний
вплив ентеросгелю на мікросомальну систему пе-
чінки, як цитопротектора, зокрема за рахунок мем-

бранопротекторної дії [2], може бути потенційова-
но застосуванням сполук, здатних безпосередньо
обмежувати токсичну дію субстрату інтоксикації, а
саме шляхом блокування оксидного потенціалу.
Такою сполукою являється глутаргін - сіль L- аргі-
ніну та глютамінової кислоти. Антитоксичні власти-
вості останнього пов'язані з аміакнейтралізуючою
властивістю його як метаболіту в орнітиновому
циклі, а також за рахунок додаткового зв'язування
аміаку глютаміновою кислотою з утворенням нето-
ксичного глютаміну. До того ж, L- аргінін виступає
донатором оксиду азоту, який покращує процеси
мікроциркуляції у печінці [3].

Беручи до уваги наведені міркування, у відо-
мому способі корекції антитоксичної функції печін-
ки, що включає етап сорбційної ентеральної дето-
ксикації, відповідно до корисної моделі додатково
призначають препарат антитоксичної дії глутаргін -
сіль L-аргініну у суміші з глютаміновою кислотою,
який застосовують інтраперитонеально з розраху-
нку 45 мг/кг маси один раз на добу впродовж двох
тижнів.

Спосіб здійснюють наступним чином. лабора-
торній тварині - білому щуру спочатку моделюють
токсичне ураження печінки, для чого внутрішньо-
шлунково впродовж 28 днів вводять гепатотоксич-
ні препарати, а саме ізоніазид та рифампіцин з
розрахунку 50 мг/кг, піразинамід (1500 мг/кг). На 15
добу від початку затруєння тварині вводять всере-
дину ентеросгелю з розрахунку 650 мг/кг впродовж
двох тижнів. Одночасно з препаратом сорбційної
дії, з метою детоксикації лабораторній тварині
вводять препарат антитоксичної дії, глутаргін - сіль

(13) **U**

(11) **49872**

(19) **UA**

L- аргініну у суміші з глютаміновою кислотою інтраперитонеально з розрахунку 45 мг/кг маси один раз на добу впродовж двох тижнів. Результат детоксикації оцінюють за показниками активності печінкових ферментів, а саме АлАТ, АсАТ, ЛФ та загального білірубину; показників перекисного окислення ліпідів - гідроперекисів ліпідів (ГПЛ), ТБК - активних продуктів (ТБП); антиоксидантного захисту - активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази; ендогенної інтоксикації за вмістом молекул середньої маси; порівнюючи їх з показником у контрольних тварин.

Приклад 1. Білому щуру-самцю масою 180 г токсичне ураження печінки ініціювали введенням впродовж 28 днів комбінації антимікобактеріальних засобів - ізоніазиду, рифампіцину - по 9 мг та 270 мг піразинаміду один раз на добу. Препарати

вводили внутрішньошлунково на 2 % крохмальному клейстері. Починаючи з 15 доби експерименту і впродовж двох тижнів тварині всередину вводили препарат сорбційної дії - ентеросгель з розрахунку 650 мг/кг один раз на добу. Одночасно для проведення детоксикації тварині вводили препарат антитоксичної дії глутаргін - сіль L-аргініну у суміші з глютаміновою кислотою інтраперитонеально з розрахунку 45 мг/кг. На 29 добу тварину декапітували під тіопенталовим наркозом, а матеріал - сироватку крові і тканину печінки брали на біохімічні та морфологічні дослідження.

Приклад 2. За запропонованим способом провели оцінку детоксикаційної дії глутаргіну та ентеросгелю на печінку в експерименті на 6 тваринах. Результати наведені в таблиці.

Таблиця.

Біохімічні показники контрольної та експериментальних груп тварин.

Показники (М±m)	Контрольна група	Протитуберкульозні засоби	Протитуберкульозні + ентеросгель	Протитуберкульозні + ентеросгель + глутаргін
АлАТ, мккат/л	0,85±0,03	2,42±0,09*	1,32±0,02**	1,18±0,02*** ^p
АсАТ, мккат/л	2,30±0,15	5,02±0,13*	3,38±0,12**	2,91±0,16*** ^p
ЛФ, мккат/л	7,44±0,31	13,19±0,27*	9,02±0,30**	8,21±0,03*** ^p
Загальний білірубін, мкмоль/л	2,37±0,17	4,86±0,31*	3,09±0,13**	2,84±0,01**
ГПЛ ум.од.10 ³ /кг	5,10±0,29	9,47±0,24*	7,20±0,23**	6,23±0,31*** ^p
ТБП, мкмоль/кг	6,73±0,27	16,45±0,40*	11,22±0,67**	9,08±0,53*** ^p
МСМ-254, ум.од	367,50±3,80	485,30±9,70*	397,80±3,50**	370,60±4,80*** ^p
МСМ-280, ум.од	220,50±2,30	312,50±3,80*	204,80±1,70**	185,30±6,40*** ^p
СОД, ум.од./л	4,43±0,08	3,23±0,16*	4,26±0,03 **	5,52±0,01*** ^p
СОД, ум.од./кг	5,07±0,10	3,09±0,10*	4,06±0,23**	4,62±0,11**
Каталаза, кат/л	8,60±0,30	5,80±0,40*	7,80±0,20**	8,30±0,30**

Примітка. * - достовірно відносно інтактних тварин, $p < 0,05-0,001$;

** - достовірно відносно контрольної патології, $p < 0,05-0,001$;

р - достовірно відносно групи, яка отримувала протитуберкульозні засоби та ентеросгель, $p < 0,05-0,001$

Із наведених у таблиці даних видно, що протитуберкульозні засоби спричиняють цитолітичний тип ураження печінки та порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. При застосування ентеросгелю разом з глутаргіном у тварин з експериментальним токсичним ураженням печінки порівняно із застосуванням лише ентеросгелю мало місце достовірне зниження показників ПОЛ: ГПЛ на 34 %, ТБП на 45 % у першому випадку проти 24 % та 32 % у другому випадку відповідно, а також показників ендогенної інтоксикації: МСМ₁ на 24 %, МСМ₂ на 41 % напроти 18 % та 34 % - відповідно. Разом із тим, з наведених даних видно, що анти-токсична терапія була значно ефективнішою при додатковому призначенні глутаргіну, ніж при використанні лише ентеросгелю: усі інформативно значущі показники: АлАТ, АсАТ, ЛФ, загальний білірубін були нижчі при комбінованому застосу-

ванні глутаргіну та ентеросгелю на 47, 42, 38 та 41 % відповідно; ніж у випадку без глутаргіну (на 41, 33, 32 та 37 % відповідно).

Про досягнення позитивного коригуючого впливу глутаргіну в комбінації з ентеросгелем на печінку за умов її токсичного ураження медикamentозними засобами свідчать дані морфологічного дослідження. Так, при застосуванні комбінації трьох протитуберкульозних засобів протягом 28 діб в паренхімі печінки (Фіг. 1) ми спостерігали розширення центральних вен та синусоїдів, які містили еритроцити; та лімфо-гістіоцитарну інфільтрацію. Центролобулярні гепатоцити були добре контурованими, містили правильно розміщені і чітко виражені ядра, проте, у їх цитоплазмі переважала зернистість. Периферичні клітини були змінені, з дистрофічно-некротичними ознаками. При застосуванні ентеросгелю гістологічна струк-

тура печінкової часточки зберігалась (Фіг. 2), як і у випадку з модельованим гепатитом. Центральні вени та синусоїди були розширеними, проте не містили еритроцитів та серозного ексудату. Просвіти їх були вільними. Макрофагальна активність помірно. Судини портальних трактів були незначно розширеними та спостерігалась помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. По всій площині печінкової часточки ми спостерігали, що будова гепатоцитів та балкова структура були збережені. Цитоплазма гепатоцитів була однорідною, чітко контурувались ядра, які розміщувались симетрично. В окремих гепатоцитах зустрічались явища гіпертрофії. При додаванні до ентеросгелю глутаргину морфологічна картина покращувалась більш значно (Фіг. 3). Центральні вени та синусоїди були звичайної форми, просвіти їх були вільними від еритроцитів та серозного ексудату. Судини портальних трактів змінювались мало, проте навколо спостерігалась незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Гепатоцити були звичайних розмірів, містили добре контуровані ядра, розміщувались у чітко сформованих балках. Цитоплазма клітин була однорідною переважно по всій площині печінкової часточки, проте зустрічались поля зору із ділянками підвищеної зернистості гепатоцитів, та поодинокі гіпертрофовані клітини.

Таким чином, при застосування комбінації трьох протитуберкульозних засобів у тканині печінки розвивались гострі розлади кровообігу, які поєднувались із розвитком дистрофічно-некротичних змін в гепатоцитах та проявами токсичного в'яло-протікаючого гепатиту. При застосуванні ентеросгелю спостерігалось зменшення ви-

щевказаних змін, однак максимально ознаки токсичного ураження печінки нівелиювались при додатковому застосуванні глутаргину

Отже, додаткове призначення глутаргину, як препарату, що безпосередньо впливає на метаболічні процеси у гепатоцитах, на фоні сорбційної детоксикаційної терапії сприяє нормалізації показників прооксидантно-антиоксидантної системи, зменшує прояви синдрому цитолізу, попереджує пошкодження та сприяє більш повноцінній регенерації тканини печінки на фоні застосування антимікобактеріальних засобів.

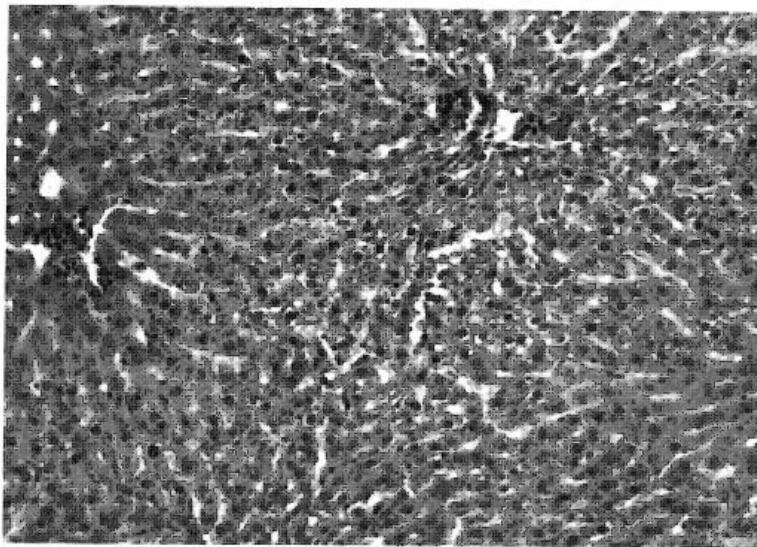
Таким чином запропонований спосіб корекції антитоксичної функції печінки забезпечує вищу, ніж відомий спосіб - прототип, лікувальну ефективність при токсичному гепатиті в лабораторних тварин.

Джерела інформації, які слід взяти до уваги:

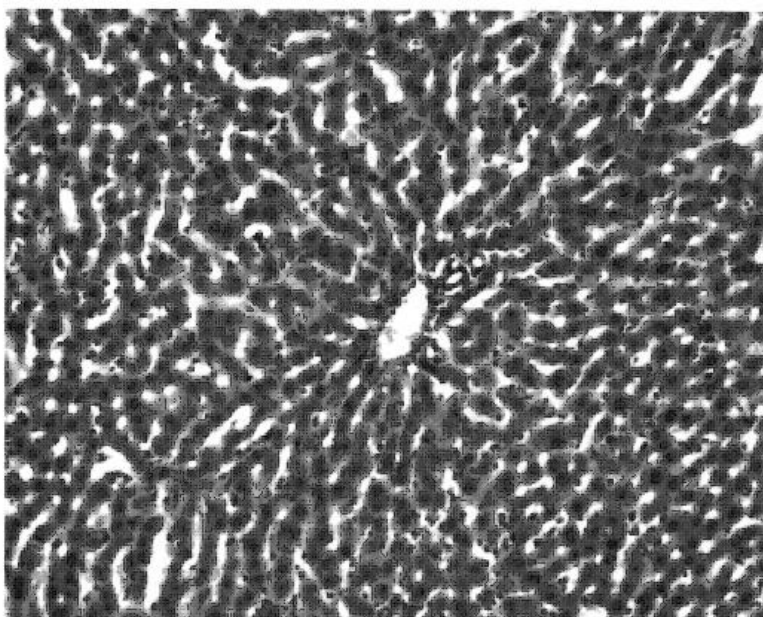
1. Олещук А.М., Николаева В.В., Клиш И.Н., Шевчук О.О., Масленный В.Н., Ястремская С.О. Изучение эффективности использования энтеросорбента Энтеросгель в лекарственной форме - паста для перорального применения при ятрогенной интоксикации противотуберкулезными средствами // Украинський журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2009 р. - № 4. - с. 23-28

2. Николаев В.Г., Михаловский СВ., Турина Н.М. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия // Эфферентная терапия, 2005 г. - том 11, № 4. - с. 3-17

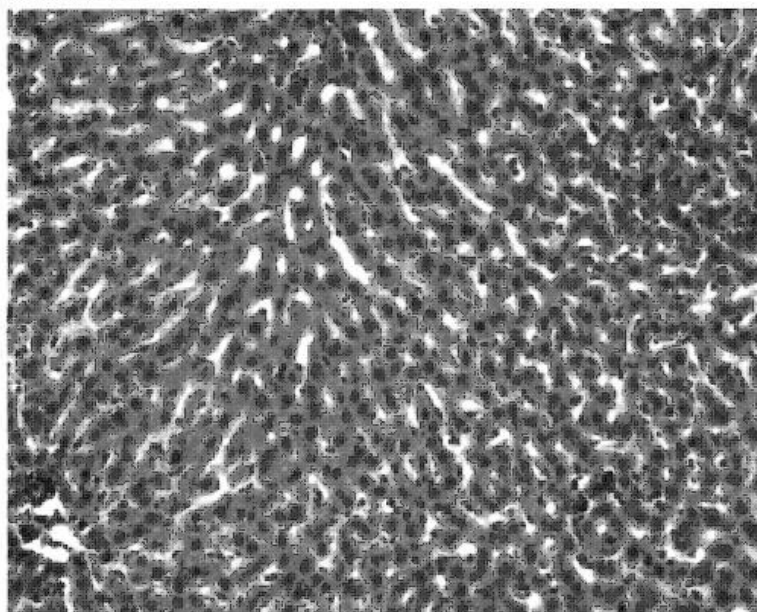
3. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата Глутаргин в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія, № 2 (12). - 2003 р. - с. 85-88.



Фіг. 1. Структура паренхіми печінки тварин при застосуванні протитуберкульозних засобів протягом 28 діб. Забарвлення гематоксилином та еозином. X 160.



Фіг. 2. Структура паренхіми печінки тварин при застосуванні протитуберкульозних засобів та ентеросгелю. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 160.



Фіг. 3. Структура паренхіми печінки тварин при застосуванні протитуберкульозних засобів та глутаргіну з ентеросгелем. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 160.