

УДК 616.36-002.576.343-57.05.12

Я.А. Соцкая, В.М. Фролов

**ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ, СОЧЕТАЕМЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С С НИЗКОЙ СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ АРТИХОЛОМ В КОМБИНАЦИИ С ГЕПАТОПРОТЕКТОРОМ АНТРАЛЕМ**

**Ключевые слова:** хронический некалькулезный холецистит, хронический вирусный гепатит С, система глутатиона, артихол, антрал, медицинская реабилитация.

У больных с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) с низкой степенью активности, выявлен существенный дисбаланс в системе глутатиона. Концентрация восстановленного глутатиона (ВГ) и активность специфических ферментов – глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионтрансферазы (ГТ) была существенно снижена, а уровень окисленного глутатиона (ОГ) – заметно возрастал. Включение в комплекс реабилитационных мероприятий комбинации препарата растительного происхождения из артишока полевого – артикола и гепатопротектора антрала способствует нормализации уровня ВГ, и существенному повышению коэффициента ВГ/ОГ, а также оптимизации активности ферментов – ГП, ГР и ГТ, которые принимают участие в регенерации ВГ из ОГ. Это свидетельствует о патогенетической обоснованности и клинической целесообразности включения отечественных препаратов – артикола и антрала в программу медицинской реабилитации больных ХНХ, сочетанного с ХВГС.

Ya.A. Sotskaya, V.M. Frolov

**THE INDEXES OF THE GLUTATHIONE'S SYSTEM AT PATIENTS WITH CHRONIC UNCALCULOSIS CHOLECYSTITIS THAT COMBINED WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C WITH THE LOW ACTIVITY AT TREATMENT BY PHYTOPREPARATION ARTIHOLOM IN THE COMBINATION WITH HEPATOPROTECTOR ANTRAL**

**Key words:** chronic uncalculosis cholecystitis, chronic viral hepatitis C, glutathione system, artihol, antral, medical rehabilitation.

For patients with chronic uncalculosis cholecystitis that combined with chronic viral hepatitis C with the low activity takes a place significant disbalance in the glutathione system (GS). The concentration of recovered glutathione (RG) and activity of specifically enzymes of GS – glutathionperoxydasa (GP), glutathionreductasa (GR) and glutathiontransferasa (GT) were considerably decrease, and level of the oxidized glutathione (OG) substantially increase. Including the combination of artihol and antral to the complex of medical rehabilitation these patients is promote for normalization the level of RG, and also optimization of activity of specific enzymes of GS – GP, GR and GT. Findings allow to recommend including the combination of artihol and antral to the program of medical rehabilitation at patients with this comorbidal pathology.

УДК 612.35:616.36

- Т.П. Гарник<sup>1</sup>, д.м.н., проф., зав. каф. фітотерапії з курсом фармакогнозії
- М.Ю. Макарчук<sup>2</sup>, д.б.н., проф., зав. каф. фізіол. людини і тварин
- Т.М. Говоруха<sup>2</sup>, к.б.н., ст. наук співроб.
- Є.М. Решетник<sup>2</sup>, к.б.н., наук співроб.
- Л.П. Весельська<sup>3</sup>, лікар, дит. хірург вищої категорії
- В.Н. Бабан<sup>2</sup>, інженер

- <sup>1</sup>Медичний інститут Української асоціації народної медицини, м. Київ
- <sup>2</sup>Жітківський національний університет ім. Тараса Шевченка
- <sup>3</sup>ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України», м. Київ

## СПІВВІДНОШЕННЯ ЛІПІДІВ У ЖОВЧІ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ПРЕПАРАТУ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ

Гепатопротекторні властивості різних препаратів із Розторопші плямистої пов'язують зі значним впливом біологічно активних речовин цієї рослини на перебіг фізіолого-біохімічних процесів у клітинах печінки людини та піддослідних тварин [3, 4, 9]. Разом з тим, завдяки поліфенольній структурі ці біо-

логічно активні речовини здатні нейтралізувати вільні радикали, гальмуючи процеси перекисного окиснення ліпідів, що, на думку багатьох дослідників, лежить в основі мембраностабілізуючої дії даних препаратів [2, 5, 7, 10]. Таке припущення є логічним, оскільки

в структурі плазматичної і внутрішньоклітинних мембран клітин переважають ліпіди.

Встановлено, що біологічно активні речовини із розторопші плямистої активно впливають і на обмін ліпідів, стимулюючи, зокрема, біосинтез фосфоліпідів і сприяючи інтенсивнішому відновленню мембранних структур у пошкоджених гепатоцитах при токсичних ураженнях організму [2, 4]. У наших попередніх дослідженнях було показано, що під впливом препарату з цієї рослини змінюється зовнішньосекреторна функція печінки щурів з одночасною активацією в її клітинах поліферментних систем, що забезпечують біосинтез жовчних кислот [1]. Обмін останніх тісно пов'язаний зі шляхами перетворення холестерину в організмі тварин та людини, а також з механізмами надходження ліпідів до жовчі [11, 12]. У зв'язку з вищезазначеним особливий інтерес мають становити дані щодо впливу біологічно активних речовин із розторопші плямистої на співвідношення основних фракцій ліпідів у жовчі піддослідних тварин, ураховуючи надто важливу їх роль у формуванні цієї біоріднини та забезпеченні її колоїдності.

#### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведено на білих щурах масою тіла 230-250 г. У дослідах використано аптечний препарат подрібненого насіння (шроту) *Silybum marianum* (виробник – ТОВ "Юзовка", Україна) в сертифікаті якого значився вміст силімарину від 4,5 до 6,5 %. Виходячи з максимальної рекомендованої дози (4-5 чайних ложок у розрахунку на добу для дорослої людини), ми екстраполювали таку на піддослідних тварин (відповідно до їх маси), що становило 14 мг препарату на 100 г маси тіла щура. В цій дозі препарату вміст силімарину становив 0,65 мг. Подрібно насіння додавали один раз на добу до корму (стандартний раціон для щурів) і згодовували впродовж 4-х тижнів тваринам. Контролем слугували щури, що не отримували денної біологічно активної добавки.

Зовнішньосекреторну функцію печінки щурів досліджували за умов анестезії (тіопентал натрію із розрахунку в дозі 8 мг на 100 г маси тіла тварини, внутрішньочеревно), при цьому проводили лапаротомію з наступним канюлюванням загальної жовчної протоки. Дослід тривав 4 год., об'ємну швидкість жовчотоку визначали у відповідних півгодинних проміжках та виражали у мкл за хвилину на грам маси печінки. В отриманій через канюлю за ці проміжки часу жовчі визначали концентрацію основних фракцій ліпідів за допомогою тонкошарової хроматографії [6]. Остання дає можливість в мікрокількостях жовчі щурів виявити, ідентифікувати та кількісно визначити безпосередньо на хроматограмах такі складові, як фосфоліпіди, вільний та ефі-

роз'язаний холестерин, неетерифіковані жирні кислоти та тригліцериди. Це забезпечується особливою підготовкою проб жовчі [6] для визначення даного класу метаболітів у поєднанні з хроматографією на пластинах *Sylufol* (Чехословачія) при використанні найчастіше вживаної системи розчинників, яка включає гексан, діетиловий ефір та концентровану льодяну оцтову кислоту в об'ємному співвідношенні 76:23:1. Кількісна денситометрична (ДО-1М) оцінка окремих фракцій ліпідів: здійснювалась після фарбування хроматограм комплексним барвником, який містив 15 мл льодяної оцтової кислоти, 1 г фосфорномолібденової кислоти, 1 мл концентрованої сірчаної кислоти та 5 мл 50 % -ного водного розчину трихлороцтової кислоти.

Статистичну обробку отриманих даних проводили використовуючи  $t$  критерій Ст'юдента для даних, які мали нормальний розподіл згідно критерію [8].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Довготривале, впродовж 4-х тижнів, курсове навантаження організму щурів препаратом розторопші плямистої в дозі 14 мг на 100 г маси тіла зумовило суттєві зміни в зовнішньосекреторній функції печінки піддослідних тварин. А саме, істотно змінювався жовчочислотний [1] та ліпідний обмін у гепатоцитах, про що свідчить зміна співвідношення між основними фракціями ліпідів у жовчі піддослідних щурів порівняно з даними відповідними показниками у контрольних тварин (табл. 1, 2; рис. 1, 2, 3).

Зокрема, рівень найбільш представленої у жовчі щурів фракції загальних фосфоліпідів під дією препарату закономірно знижувався протягом усього періоду дослідження. Так, концентрація фосфоліпідів у першій півгодинній дослідній пробі була меншою від контрольних значень на 39,1 % ( $p < 0,001$ ), в другій – на 49,4 % ( $p < 0,01$ ), у третій – на 53,8 % ( $p < 0,001$ ), а в четвертій на 53,7 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 1, 2, рис.1).

Разом з тим, концентрація вільних жирних кислот у жовчі щурів, які отримували впродовж чотирьох тижнів аптечний препарат подрібненого насіння *Silybum marianum*, була меншою від контрольних показників у першій півгодинній дослідній пробі на 66,8 % ( $p < 0,001$ ), в другій – на 66,1 % ( $p < 0,001$ ), у третій – на 72,9 % ( $p < 0,001$ ), а в четвертій на 71,3 % ( $p < 0,001$ ) (таблиця 1, таблиця 2, рис.2).

Своєрідні, але з досить вираженою тенденцією були зміни концентрації вільного та етерифікованого холестерину, які реєстрували у відібраних у ході експерименту півгодинних пробах жовчі піддослідних тварин. Зокрема, рівень вільного холестерину у пробах жовчі поступово знижувався під дією препарату, починаючи з першого півгодинного проміжку,

Зміни концентрації у жовчі щурів ліпідів після навантаження тварин флавоноїдами насіння *Silybum marianum* L.,  $M \pm m$ ,  $n=11$

Ліпиди	Час, хв.	Концентрація, мг%		Δ концентрації досліді щодо контролю, %
		Контроль	Дослід	
Фосфоліпіди	30	80,40±8,72	48,98±9,44***	39,1
	60	98,92±16,91	47,55±3,97**	49,4
	90	97,72±18,08	45,15±8,79***	53,8
	120	89,64±12,57	41,47±4,29***	53,7
Холестерол	30	34,84±5,97	32,92±6,52	5,5
	60	38,54±6,01	34,82±5,59	9,7
	90	38,48±6,62	33,73±4,88	12,2
	120	38,58±4,55	31,83±4,36*	17,5
Вільні жирні кислоти	30	20,72±3,56	6,87±2,50***	66,8
	60	20,28±2,36	6,87±1,61***	66,1
	90	21,98±2,64	5,95±1,36***	72,9
	120	19,96±3,12	5,73±1,90***	71,3
Тригліцериди	30	1,94±0,46	1,43±0,23*	26,3
	60	2,08±0,44	1,42±0,30*	31,7
	90	2,12±0,45	1,53±0,23*	27,8
	120	2,12±0,41	1,58±0,22*	25,5
Ефіри холестеролу	30	4,42±0,70	5,70±1,00*	29,0
	60	4,98±1,21	5,80±1,14	16,5
	90	5,12±1,34	5,38±1,69	5,1
	120	4,48±1,00	5,08±1,23	13,4

Примітка \* -  $p < 0,05$  порівняно з контролем;  
\*\* -  $p < 0,05$  порівняно з II групою.

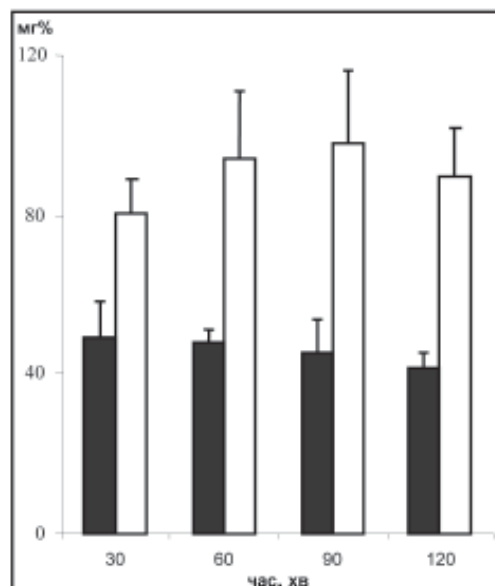


Рис. 1. Зміни концентрації у жовчі щурів фосфоліпідів після навантаження тварин флавоноїдами насіння *Silybum marianum* L.,  $M \pm m$ , мг%.

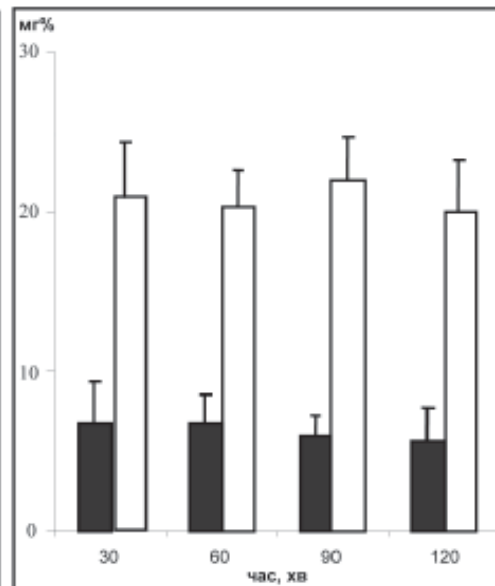


Рис. 2. Зміни концентрації у жовчі щурів вільних жовчних кислот після навантаження тварин флавоноїдами насіння *Silybum marianum* L.,  $M \pm m$ , мг%.

Таблиця 2

Зміни дебітів ліпідів жовчі щурів після навантаження тварин флавоноїдами насіння *Silybum marianum* L.,  $M \pm m$ , мкг/г маси печінки,  $n=11$

Ліпіди	Час, хв.	Дебіт, мкг/г маси печінки	
		Контроль	Дослід
Фосфоліпіди	30	38,28±4,15	23,32±4,50**
	60	42,29±7,61	21,41±1,79**
	90	42,89±7,94	19,82±3,86**
	120	38,83±5,45	17,96±1,86***
Холестерол	30	16,59±2,84	16,53±3,02
	60	17,85±2,70	16,37±3,01
	90	16,89±2,90	15,56±3,01
	120	16,71±1,97	14,21±2,31
Вільні жирні кислоти	30	9,86±1,69	3,27±1,19***
	60	9,13±1,06	3,09±0,72***
	90	9,65±1,16	2,61±0,60***
	120	8,66±1,35	2,48±0,82***
Тригліцериди	30	0,92±0,22	0,68±0,11*
	60	0,94±0,20	0,64±0,13*
	90	0,93±0,20	0,67±0,10*
	120	0,92±0,18	0,69±0,10*
Ефіри холестеролу	30	2,10±0,33	2,71±0,48
	60	2,24±0,55	2,61±0,51
	90	2,25±0,59	2,36±0,74
	120	1,94±0,43	2,20±0,53

Примітка вірогідність різниці величини показника у контрольній і дослідній групах  
 \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$

а в четвертій пробі досягав мінімального значення ( $31,73 \pm 4,36$  мг % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем  $38,58 \pm 4,55$  мг % (таблиця 1). У той же час зміни концентрації ефірозв'язаного холестерину мали протилежний характер, і вже в першій пробі його концентрація була вірогідно вищою –  $5,70 \pm 1,00$  мг % ( $p < 0,05$ )

при  $4,42 \pm 0,70$  мг % в контролі (таблиця 1). І така тенденція спостерігалася до кінця дослідю.

Рівень тригліцеридів у жовчі піддослідних щурів був суттєво нижчий, ніж у контрольних тварин упродовж всіх досліджуваних проміжків часу (табл. 1). Останнє знайшло наочне

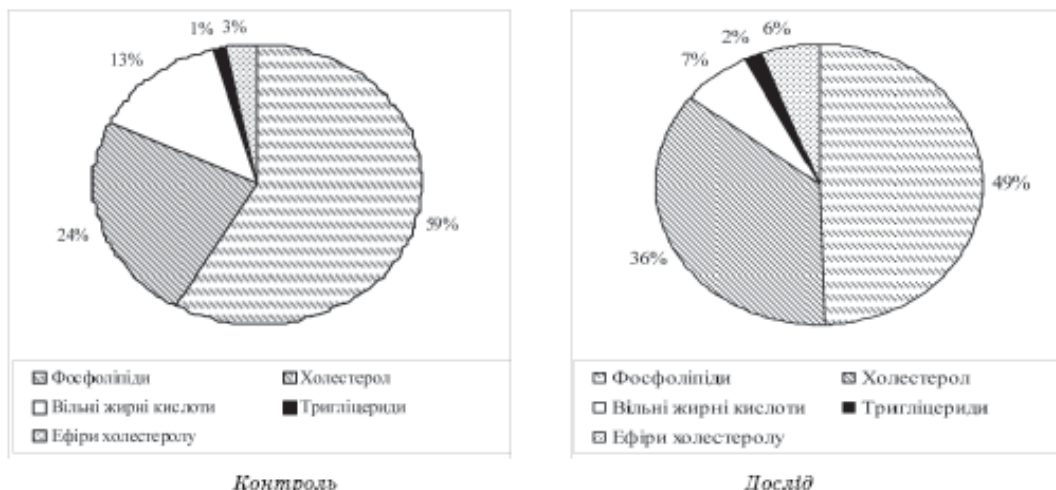


Рис. 3. Співвідношення окремих фракцій ліпідів у жовчі щурів після навантаження тварин флавоноїдами із шроту *Silybum marianum* L.

відображення і в результатах, отриманих при розрахунку динаміки секреції цих складових із жовчю в півгодинних проміжках експерименту (табл. 2) і збігається з відміченим рядом авторів зниженням тригліцеридів у плазмі крові при застосуванні препаратів розторопші плямистої.

Співвідношення окремих фракцій ліпідів у секретованій жовчі тварин та людини є інтегрованим результатом різнобічних перетворень даних складових у печінці та організмі в цілому. Ці перетворення включають процеси їх біосинтезу в гепатоцитах, використання у відновленні мембранних структур та синтезі інших похідних, а також у катаболічних процесах для отримання енергії клітини. Окрім цього, рівень окремих ліпідів частково залежить від динаміки трансцелюлярного транспорту їх із плазми крові у жовч, включаючи процеси на синусоїдальній та каналікулярній мембранах гепатоцитів [11, 12].

Отримані нами дані свідчать, що біологічно активні речовини із розторопші плямистої впливають на різні ланки перетворення ліпідів в організмі тварин. Зокрема, виявлене нами поступове зниження рівня холестерину в отриманих пробах жовчі може бути зумовлене як раніше встановленою стимуляцією біосинтезу жовчних кислот під дією цього препарату [1], так і, частково, активацією процесів його етерифікації, про що свідчить

зростання рівня ефірозв'язаного холестерину в отриманій жовчі (табл. 1, рис. 3).

Щодо встановленого нами значного зниження рівнів тригліцеридів і, особливо, неетерифікованих жирних кислот у жовчі піддослідних щурів, можна лише припустити, що клітини печінки використовують їх інтенсивно для отримання енергії, для процесів біосинтезу білків, підсилення якого спостерігають під впливом препаратів із розторопші плямистої [4]. Широко трактований у літературі [2, 5, 7, 10] мембраностабілізуючий вплив біологічно активних речовин із розторопші плямистої, ймовірно, не сприяє інтенсивній транслокації фосфоліпідів через каналікулярну мембрану, оскільки рівень останніх в плазмі крові при дії цього препарату за даними окремих авторів зростає.

Таким чином, біологічно активні речовини із розторопші плямистої здійснюють істотний вплив на перебіг процесів в обміні ліпідів як безпосередньо у печінці, так і в організмі в цілому, суттєво змінюючи співвідношення основних фракцій даних метаболітів у жовчі.

## Література

1. Гарник Т.П., Білоусова І.В., Макарич М.Ю., та ін. Вплив фітозасобів "Гепатіт-1" "Артишоку екстракт-Здоров'я" на зовнішньосекреторну функцію печінки // 36. Здоров'я та довголіття. Інтегративна медицина. Актуальні питання профілактики, реабілітації і лікування не медикаментозними методами. Київ. — 2007. — С.29-30.
2. Гордієнко А.Д. Вплив таблеток силібору, одержаних за новою технологією, на функціональну активність мікросом. // Вісник фармації. — 1997. — 1 (15). — С. 109-111.
3. Дейнеко Н.Ф., Падетова Л.П. Липофан в терапії хронічних захворювань печені. Фармакологія. — 1988. — №4. — С. 38-43.
4. Луца В.І. Розторопша плямиста в офіційній та народній медицині // Фітотерапія в Україні. — 2001. — №4. — С. 38-44.
5. Машковський М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 13-е. — Харьков: Торсинг, 1997. — 544 с. Легалон, силібор. — С. 514-515.
6. Патент 99031324, Україна, МБН А61В5/14. Спосіб підготовки проб біорідин для визначення вмісту речовин ліпідної природи: Пат. 99031324 Україна, МБН А61В5/14 / С.П.Весельський, П.С.Лященко, С.І.Костенко, З.А.Горенко, Л.Ф.Куровська-№ 33564А; Заявл. 05.10.1999; опубл. 15.02.2001; Бюл. №1.
7. Дрогозов С.М., Бородіна Т.В., Деримедвідь Л.В. Експериментальне обґрунтування альтернативи вибору гепатопротекторів. // Ліки, — 1998. — №5. — С.32-35.
8. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459с.
9. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник. — 6-е изд., перераб. и доп. — К.: Здоров'я, 1988. — 640с. Силібор. — С.243. Силибинин. Легалон. Силімарин. — С.244.
10. Чекман І.С. Флавоноїди — клініко-фармакологічний аспект. // Фітотерапія в Україні. — 2000. — №2. — С.3-7.
11. Coleman R., Rahman K. Lipid flow in bile formation // *Biochimica et Biophysica Acta* — 1992. — Vol. 1125, N 1. — P.113-133.
12. LaMotte W.W., Booker M.L., Kay S. Determinants of the selection of phosphatidylcholine molecular species for secretion into bile in the rat // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 28, N 3. — P. 631-637.

Надійшла до редакції 21.10.2008

УДК 612.35:616.36

Т.П. Гарник, Н.Е. Макарчук, Т.М. Говорука,  
Е.Н. Решетник, Л.П. Весельская, В.Н. Бабан

**СООТНОШЕНИЕ ЛИПИДОВ В ЖЕЛЧИ КРЫС ПРИ  
ДЕЙСТВИИ ПРЕПАРАТА РАСТОРОПШИ ПЯТИСТОЙ**

**Ключевые слова:** липидный обмен, фосфолипиды, холестерол, эфиры холестерола, свободные жирные кислоты, триглицериды, печень, расторопша пятнистая.

Изучались эффекты препарата из семян расторопши пятнистой (14 мг/100 г) на липидный обмен в желчи крыс.

Препарат, как показано, способен модулировать соотношение липидов в желчи крыс, включая фосфолипиды, свободные жирные кислоты, холестерол, эфиры холестерола и триглицериды. Коллоидный статус желчи также подвергался влиянию данного препарата.

T.P. Garnyk, M.Yu. Makarchuk, T.M. Govorukha,  
E.M. Reshetnik, L.P. Vesel'ska, V.M. Baban

**THE LIPID PROPORTION IN RAT BILE UNDER  
THE ACTION OF SILYBUM MARIANUM PREPARATION**

**Key words:** lipid exchange, phospholipids, cholesterol, cholesterol esters, free fatty acids, triglycerides, *Silybum marianum*.

The effects of *Silybum marianum* seeds preparation (14 mg/100 g) on the lipid exchange in rat bile have been studied.

The preparation to be shown can modulate the lipid proportion in rat bile, including phospholipids, free fatty acids, cholesterol, cholesterol esters, triglycerides. The colloidal state of the rat bile is also under the influence of preparation given



УДК: 615.332(083).616-05332.083

- І.С. Чекман, д.м.н., проф., зав. каф. фармакол. та клін. фармакол., член-кор НАН і АМН України  
Н.О. Горчакова, д.м.н., проф. каф. фармакол. та клін. фармакол.  
К.В. Гарник, асист. каф. фітотерапії, гомеопатії, біоенергоінформаційної медицини

- Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця  
Медичний інститут УАНМ, м.Київ

**ВПЛИВ СОЛЕЙ КИСЛОТИ ГЛУТАМІНОВОЇ ТА КАЛЬЦІЮ  
ГЛІЦЕРОФОСФАТУ НА ВМІСТ КАЛЬЦІЮ ТА ФОСФОРУ  
В ТКАНИНАХ ЩУРІВ**

Препарати кальцію та фосфору залишаються в арсеналі засобів для профілактики і лікування остеопорозу, переломів та інших станів, які характеризуються зниженням маси кісток та структурними змінами тканин кісток [7, 8]. Крім того, препарати, що містять солі лужних і лужноземельних металів, застосовують у космонавтиці при невагомості, коли ці елементи можуть виходити з кісткової тканини та скелетних м'язів [11]. Певне значення мають дослідження, присвячені зв'язку андропаузи, менопаузи з порушенням кальцієвого обміну, виникненням остеопорозу, ламкості кісток, переломами [9, 12, 17]. Стани, що призводять до крихкості кісток, порушення мінералізації, виникають як у чоловіків, так і у жінок, частіше у старечому віці [6, 14, 16]. Для профілактики і лікування порушень електrolітного обміну, в тому числі при виникненні остеопорозу, можливе застосування препаратів кальцію, біфосфонатів та інших, у тому числі в комплексі з вітаміном Д. При цьому призначають препарати кальцію різних поколінь, які можуть підвищувати ефективність антирезорбентів у комплексній антиостеопоротичній терапії [7].

Для підвищення абсорбції іонів кальцію доцільніше його застосовувати у вигляді органічних солей. У зв'язку з вищезазначеним, рекомендоване застосування кальцію у вигляді глутамінатів [11], які мають добрі фармакологічні властивості. Кислота глутамінова та її солі мають широкий спектр фармакологічної активності (гепато-, нейро-, кардіо-протекторну дію), антигіпоксичний, дезінтоксикаційний вплив [1]. Встановлено, що кислота глутамінова є транспортером біометалів у клітини, бере участь в енергетичному, пластичному, жировому обміні [2, 5]. Крім того, визначено, що у вигляді солей кислота глутамінова краще взаємодіє з рецепторами [13, 15]. Суміш калієвої, магнієвої та кальцієвої солей кислоти глутамінової у співвідношенні 100:30:15 має широкий спектр протекторної дії [1]. Транспорту кальцію у тканини сприяє його сполучення з фосфорнокислими солями.

Метою наших досліджень було визначення впливу суміші калієвої, магнієвої та кальцієвої солей кислоти глутамінової з кальцієм гліцерофосфатом на вміст кальцію і фосфору в тканинах інтактних щурів і в кістковій тканині при переломі.