

11. Определение содержания фибриногена в плазме крови / Я.М. Ена, Г.Н. Виноградова, Л.А. Светальская и др. // Лаб. дело. – 1986. – № 8. – С. 31-34.
12. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349-354.
13. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь: Збреж, 1995. – 272с.
14. Столная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового дисульфида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
15. Яковлева Л.В. Изыскание и изучение новых нестериоидных противовоспалительных средств – производных дикарбоновых кислот: Дисс...д. фарм. наук. – Харьков, 1970. – 442 с.
16. Bentler E.D., Duron Q., Kelly B.M. // J. Lab. Clin. Med. – 1963. – Vol. 61, № 5. – P. 882.
17. Di Rosa M., Giroud J.P., Willoughby D.A. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carragenem and turpentins // J. Pathol. – 1971. – Vol. 10, № 15. – P. 29.
18. Gabor M. The anti-inflammatory action of flavonoids. – Budapest: Akadémiai Kiadó, 1972.
19. Robot J., Gryglewski R. J. Bioactivity of flavonoids // Pol. J. Pharmacol. – 2000. – Vol. 48, № 6. – P. 555-564.

Надійшла до редакції 20.11.2008

УДК: 582.542.11:615.212/.244

С.М. Марчишин, О.Б. Калушка, О.Ю. Кошевая

ПРОТИВОВОСПАЛЬНАЯ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ ПЫРЕЯ ПОЛЗУЧЕГО

**Ключевые слова:** пырей ползучий, экстракт, противовоспалительное действие, карагенин, гепатопротекторная активность, перекисное окисление липидов, тетрахлорметан.

Исследована противовоспалительная активность экстракта травы пырея ползучего на модели острого экссудативного воспаления конечности крыс, вызванного карагенином, и гепатопротекторная активность на модели поражения печени тетрахлорметаном. Установлено, что биологически активные вещества, входящие в состав исследуемого экстракта, проявляют выраженные антиэкссудативные, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства.

S.M. Marchyshyn, O.B. Kalushka, O.U. Koshevaya

ANTI-INFLAMMATORY AND HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF GRASS OF COUCHGRASS BIOLOGICALLY ACTIVE MATTERS

**Key words:** couchgrass, extract, anti-inflammatory action, caragenein, hepatoprotective activity, lipid peroxidation, tetrachlormetan.

The anti-inflammatory activity of grass of couch-grass extract on the model of carageneine acute exudates inflammation of rats' paw and hepatoprotective activity on the model of tetrachlormetan liver injuring was studied. It was determined that biologically active matters, entering in the complement of the probed extract, show expressive anti-exudative, antioxidant and membrane-stabilising properties.

□

УДК 616.36-002.576.343-57.05.12

- Я.А. Соцька, к.м.н., доц. каф. інфекц. хвороб та епідеміол.  
В.М. Фролов, д.м.н., проф., зав.каф. інфекц. хвороб та епідеміол.  
■ Луганський державний медичний університет

## ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЛУТАТОНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С З НИЗЬКИМ СТУПЕНЕМ АКТИВНОСТІ ПРИ ЛІКУВАННІ ПРЕПАРАТОМ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ АРТИХОЛОМ У КОМБІНАЦІЇ З ГЕПАТОПРОТЕКТОРОМ АНТРАЛЕМ

Для сучасної клініки внутрішніх хвороб характерною є наявність сполученої (коморбідної) патології, яка охоплює водночас два

та більше органа або навіть функціональні системи організму [11]. Типовим прикладом коморбідності є сполучена патологія печінки,

жовчовивідних шляхів та жовчного міхура (ЖМ), розвиток якої пов'язують з анатомічною та функціональною єдністю цих органів, які складають гепатобіліарну систему (ГБС) [16]. За останні десятиріччя в Україні, як і в інших країнах СНД відмічається істотне збільшення захворюваності на хронічну патологію печінки та ЖМ, що привертає до себе увагу лікарів [7, 16]. За нашими даними, хронічні дифузні ураження печінки, насамперед, хронічні гепатити, як правило, сполучаються з наявністю запальних процесів у ЖМ, переважно у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ). Так, клінічний досвід свідчить, що більш, ніж у 95 % випадків хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) сполучається з ХНХ, що негативно впливає на перебіг обох захворювань [21]. При цьому, за даними наших досліджень, при наявності такої коморбідної патології печінки та ЖМ, в клінічній картині сполученої хвороби нерідко на перший план виступає саме симптоматика загострення хронічного запального процесу у ЖМ, у той час як ХВГС може мати низький або навіть мінімальний ступінь активності [9], та тому тривалий період нерідко трактується як хронічний неспецифічний реактивний гепатит на тлі ХНХ. У таких хворих гепатит С у більшості випадків діагностується лише внаслідок додаткового імунологічного обстеження на наявність у крові хворих маркерів HVC. Крім того, при тривалому збереженні запального процесу у ЖМ, що періодично загострюється, нерідко відмічається формування помірно вираженого синдрому внутрішньопечінкового холестазу, що потребує урахування при плануванні лікувальних та реабілітаційних заходів у хворих з даною коморбідною патологією печінки та ЖМ [22].

Відомо, що у патогенезі хронічних уражень печінки та ЖМ важливу роль відіграють порушення метаболічного гомеостазу у вигляді активації процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), навіть до виникнення оксидативного стресу [8, 17]. Прогресуванню проявів ліпопероксидації під впливом ушкоджуючої дії на біомембрани клітин вільних радикалів і перекисних сполук перешкоджає складна багатокомпонентна система антиоксидантного захисту (АОЗ), яка контролює рівні цих продуктів у крові та сприяє зменшенню надмірної активності ПОЛ [8, 10, 17]. При цьому важлива роль в регуляції стану антиоксидантного захисту в клітинах, у тому числі гепатоцитах, належить ферментативній редокс-системі глутатіону [10, 13, 17]. Ця система забезпечує детоксикацію перекисних сполук та інактивацію вільних радикалів [13]. Відомо, що до складу глутатіонової протиперекисної системи, яка відіграє провідну роль в захисті клітин від відновлений глутатіон (ВГ) та ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисленою форми глутатіону (ОГ), а саме глутатіонперок-

сидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіонтрансфераза (ГТ) [13-15]. Тому вивчення стану системи глутатіону при ХНХ, поєднаному з ХВГС, та розробка раціональних підходів щодо нормалізації показників цієї антиоксидантної системи при даній патології, може мати не лише науково-теоретичне, але й практичне значення.

Нині все більшу увагу привертає можливість використання засобів фітотерапії з метою лікування та медичної реабілітації хворих з хронічною патологією внутрішніх органів, у тому числі ураженнями печінки та ЖМ [4, 5]. При цьому серед фітопрепаратів, які використовують при лікуванні патології ГБС, істотне місце належить лікарським засобам з артішоку польового (колючого), тобто Супага scolymus L. [3, 5, 6]. У цьому плані перспективні є також використання комбінацій препаратів з артішоку колючого та сучасних гепатопротекторів з різноманітними механізмами фармакологічної дії [6, 17]. Авторами даної роботи протягом багатьох років вивчається ефективність застосування препаратів артішоку в комбінації з іншими вітчизняними гепатозахисними засобами, зокрема антраклем, ефективність якого при лікуванні захворювань печінки досить переконливо доведена [23, 24]. При цьому в механізмах фармакологічної дії як антраклю, так і препаратів з артішоку польового, важливу роль відіграє активізація системи АОЗ, пригнічення утворення вільних радикалів та зменшення внаслідок цього явищ ліпопероксидації [19, 22, 23]. Виходячи з цього, нами вивчена ефективність комбінації низки препаратів рослинного походження з артішоку колючого із сучасним вітчизняним гепатопротектором антраклем при лікуванні ХНХ, сполученого з ХВГС, та встановлено позитивний вплив даної комбінації лікарських засобів на показники ПОЛ [20, 21]. Тому можна було вважати доцільним та перспективним проаналізувати вплив комбінації вітчизняних ліків, а саме препарату рослинного походження з артішоку колючого – артіхолу [2] та гепатопротектору антраклю [1] на стан системи глутатіону.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу комбінації препарату рослинного походження артіхолу та гепатопротектору антраклю на стан системи глутатіону в комплексі медичної реабілітації хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС з низьким ступенем активності патологічного процесу в печінці.

#### Матеріали та методи дослідження

Досліджено дві групи хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС з низькою активністю патологічного процесу у печінці: основна (62 осіб), яка отримувала курс медичної реабілітації із застосуванням препарату рослинного походження артіхолу та гепатопротектору антраклю, і група зіставлення (42 особи), яка одерж-

жуvala медичну реабілітацію з використанням традиційних фіто препаратів з розторопні плямистої (карсіл або сілібор) та гепатопротектору есенциале Н. Серед обстежених було 39 чоловіків та 85 жінок; вік хворих складав від 18 до 59 років. Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю перебігу ХНХ і ХВГС, частотою загострення патологічного процесу в ЖКМ і печінці протягом останнього календарного року. Діагноз патології ГБС встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини [18]. В усіх обстежених хворих вірусна етіологія хронічного ураження печінки була встановлена за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) крові на наявність маркерів вірусу гепатиту С (HCV) та потім підтверджена методом ланцюгової полімеразної реакції. При цьому до роботи включали лише хворих з наявністю помірного загострення хронічного запального процесу у ЖКМ та при низькому ступені активності ХВГС, що характеризувалось помірним цитолізом (активність АлАТ не перевищувала 2,0 ммоЛЬ/л.год. та активність АсАТ була не вище 1,4 ммоЛЬ/л.год.) при вірусному навантаженні не більше 300 тис/мл копій РНК HCV [9].

При проведенні генотипування HCV було встановлено, що основним генотипом вірусу гепатиту С був перший (1), який виявлений у 71 особи (88,3 %), зокрема у 35 пацієнтів (33,6 %) – генотип 1b. Генотип 2 HCV був виявлений у 8 хворих (7,7 %), генотип 3 HCV – у 19 хворих (18,3 %). У 6 пацієнтів (5,8 %) генотип HCV встановлений не був.

Хворі обох груп отримували підтримуючу інтерферонотерапію віфероном по 1 млн МО в ректальних свічках двічі на тиждень та індуктор синтезу ендогенного інтерферону – циклоферон по 150 мг (1 таблетці) внутрішньо двічі на тиждень, антиоксиданти (аскорбінову кислоту, токоферолу ацетат або аевіт), ентеросорбенти (полісорб, ентеросгель). Крім того, пацієнти основної групи додатково в комплексі медичної реабілітації отримували препарат рослинного походження артіхол усередину по 0,4 г (2 таблетки) тричі на добу, протягом 25-30 діб поспіль в залежності від досягнутого ефекту та гепатопротектор антракаль по 0,2 г (1 таблетці) тричі на добу усередину протягом такого ж періоду, безпосередньо після вживання їжі. Артіхол – це препарат рослинного походження, фармакологічні властивості якого обумовлені фізіологічно активними речовинами, що входять до складу артішоку польового (колючого). Він виявляє жовчогінний (холеретичний і холекінетичний), гепатопротекторний, антиоксидантний, мембронстабілізуючий і детоксикуючий вплив [2]. Цей лі-

карський засіб нормалізує процеси жовчоутворення і жовчовиділення, здійснює дезінтоксикаційний вплив, гіпохолестеринемічний ефект, через поліпшення клубочкової фільтрації нирок сприяє виведенню з організму сечовини, креатиніну, а також різних токсичних речовин [19, 21]. Артіхол випускається вітчизняною фармацевтичною компанією ЗАТ «Київський вітамінний завод» та зареєстрований в Україні 16.11.2006 р. наказом МОЗ України № 758 (№ реєстраційного посвідчення UA/5383/01/01) [2].

Антракаль є сучасним гепатопротектором, що виявляє виражений антиоксидантний вплив, зокрема підтримує активність системи АОЗ, обумовлює стабілізацію мембрани гепатоцитів [24]. Одночасно цьому препарату властив імуномодулююча, протизапальна та противірусна активність [1]. Антракаль не спричиняє алергічної та імунотоксичної дії. Цей лікарський засіб виробляється в Україні ОАО «Фармак» та зареєстрований 17.08.2007 р. наказом МОЗ України № 483 (№ реєстраційного посвідчення UA/6893/01/01). Обидва препарати наявні постійно в аптечній мережі та доступні за ціною.

Обсяг біохімічного обстеження включав визначення рівнів загального білірубіну та його фракцій (вільної та зв'язаної), активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) з обчисленим коефіцієнту де Рітіса (АсАТ/АлАТ), екскреторних ферментів (лужної фосфатази - ЛФ та гаммаглутамілтранспептидази - ГГТП), показника тимолової проби, рівнів холестерину та β-ліпопротеїдів, загального білка та білкових фракцій, цукру крові, протромбінового індексу уніфікованими методами [10]. Визначалася також загальна активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) та її ізоферментний спектр методом електрофорезу в агарозному гелі [10] за допомогою пристрою ПЕФ-3. Для реалізації мети дослідження у всіх обстежених хворих вивчали рівні ВГ та ОГ за методом [14]. Активність специфічних ферментів: глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонтрансферази (ГТ) вивчали за прийнятими методами [14, 15].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали з використанням одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу [12].

#### Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні клінічних спостережень було встановлено, що до початку лікування у хворих на ХНХ, сполучений із ХВГС з низьким ступенем активності, в обох групах в більшості випадків відмічалася наявність загальній слабкості, нездужання, підвищеної стомлюваності, зниження працездатності та емоційного тонусу. Нерідко також мали місце скарги на зниження апетиту (73 хворих - 70,2 %), порушення сну (85 осіб - 81,7 %) у

вигляді поверхневого неспокійного сну, що не дає відчуття ранкової свіжості, з пізнім засинанням, раннім просинанням, часто з наявністю страхітливих сновидень; підвищена дратівливість, значну емоційну лабільність (76 осіб - 73,1 %), експлозивність, що призводило до конфліктів на роботі, в сім'ї та побуті. Майже третина хворих скаржилася на відчуття тривоги, якогось безпричинного страху, що обумовлювало в цілому наявність у таких хворих тужливо-тривожного настрою. Більше, ніж у половини хворих відмічався постійний або нападоподібний дифузний головний біль без чіткої локалізації, що періодично виникав, особливо при розумовому навантаженні, нерідко також відмічалося запаморочення. Зі скарг, що мали безпосереднє відношення до патології ГБС, треба відмітити тяжкість у правому підребер'ї (83 осіб - 79,8 % спостережень), гіркоту, іноді металевий присmak у роті (57 хворих - 54,8 %). У обстежених хворих нерідко відмічалася субкітеричність склер (68 осіб - 65,4 %), частіше по периферії, наявність блакитного кольору склер (ознака Високовича), помірно виражена пальмарна еритема, мармуровість кистей (частіше долонь) та передпліч, матовість нігтів та лож, ціаноз нігтів, телевангектазії (як правило, в невеликій кількості), розширення дрібних венозних судин на шкірі бокових поверхонь тулуба, в окремих випадках також на обличчі. Язык в усіх обстежених був щільно обкладений білим або брудним жовтуватим нальтом. Як правило, відмічалася помірна гепатомегалія: печінка виступала на 2-4 см з-під реберного краю, ущільнена; край печінки був частіше тупий, заокруглений, чутливий при пальпації. Селезінка в більшості випадків пальпувалася нижнім полюсом у положенні хворого на правому боці або в положенні стоячи. У 78 хворих (75 %) відмічався позитивний симптом Кера, рідше - Ортнера (36 осіб; 34,6 %).

З біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, в обстежених хворих на момент початку лікування рееструвалася наявність підвищеного рівня прямого (зв'язаного) білірубіну, помірна гіпертрансфераземія, нерідко був підвищений показник тимолової проби. Закономірним

було також підвищення рівня печінкових "анаеробних" фракцій лактатдегідрогенази (ЛДГ) - ЛДГ<sub>4+5</sub>. Це свідчить про наявність чітко виражених засувів з боку функціональних проб печінки у пацієнтів з наявністю сполученої патології ГБС - ХНХ, поєднаного з ХВГС. Про наявність помірно вираженого синдрому внутрішньопечінкового холестазу свідчило підвищення активності у сироватці крові екскреторних ферментів - ЛФ та ГГТП, яке відмічалося у більшості обстежених хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС з низьким ступенем активності (62 особи - 59,6 %), а також підвищення концентрації холестерину та β-ліпопротеїдів у сироватці крові.

За даними УЗД органів черевної порожнини в обстежених хворих встановлено збільшення розмірів печінки та селезінки, посилення лунощільності печінки, та в більшості випадків її нерівномірна лунощільність, іноді розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків. Потовщення стінки ЖМ, її двоконтурність та збільшення лунощільності виявлено за даними УЗД у всіх обстежених хворих; частіше товщина стінки ЖМ була в межах 3-6 мм, у окремих випадках вона збільшувалася навіть до 8-10 мм. Деформація ЖМ перетинками та наявність в його порожнині детриту („замазки”), тобто концентрованої жовкі та нерідко мікролітів („піску”) виявлена практично в усіх хворих.

При проведенні біохімічного обстеження було встановлено, що до початку проведення реабілітаційних заходів в обох групах хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС з низьким ступенем активності, мали місце однотипні засуві з боку системи глутатіону (табл. 1).

З даних, наведених у табл. 1, видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвмісних ферментів та чинить стабілізуючий вплив на вміст високореакційних SH груп у мембраних еритроцитів, був зниженим в середньому в 1,6 рази у пацієнтів обох груп і становив 0,61±0,04 ммоль/л в основній групі та 0,62±0,03 ммоль/л в групі зіставлення (при нормі 1,0±0,07 ммоль/л; P<0,05). Одночасно концентрація ОГ була вище норми в середньому в 3,5 рази в обох обстежених групах і складала в основній групі 0,55±0,03 та групі зіставлення - 0,57±0,02 ммоль/л

Таблиця 1

Показники системи глутатіону у хворих на ХНХ, сполучений із ХВГС з низьким ступенем активності, до початку проведення медичної реабілітації (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=62)	зіставлена (n=42)	
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,61±0,04*	0,62±0,03*	>0,1
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,55±0,03***	0,57±0,02***	>0,1
ВГ/ОГ	6,25±0,03	1,11±0,02***	1,09±0,02***	>0,1

Примітки: в табл. 1-4 юмоірність різниці показників відносно норми

\* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001;

створччик Р - створчість різниці між основною групою і групою зіставлення.

(при нормі  $0,16 \pm 0,02$  ммоль/л;  $P < 0,001$ ). В результаті коефіцієнт співвідношення ВГ/ОГ становив у хворих основної групи  $1,11 \pm 0,02$  і групи зіставлення -  $1,09 \pm 0,02$ , що було відповідно в 5,6 та 5,7 рази нижче за показник норми ( $6,25 \pm 0,03$ ;  $P < 0,001$ ). Отже, встановлено, що у хворих із даною коморбідною патологією ГБС має місце дисбаланс у системі глутатіону, пов'язаний зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації

процесів ліпопероксидації, при цьому виявлені зсуви були однотипними в обох групах обстежених хворих.

При повторному біохімічному обстеженні було встановлено, що під впливом реабілітаційних заходів з включенням комбінації препарату рослинного походження артіхолу та гепатопротектору антраклю у хворих основної групи спостерігалася чітко виражена позитивна динаміка з боку показників системи глутатіону (табл. 2).

**Таблиця 2**  
Показники системи глутатіону у хворих на ХНХ, сполучений із ХВГС з низьким ступенем активності, після завершення медичної реабілітації ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=62)	зіставлення (n=42)	
ВГ, ммоль/л	$1,0 \pm 0,07$	$0,95 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,04^*$	$< 0,05$
ОГ, ммоль/л	$0,16 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,03^{**}$	$< 0,01$
ВГ/ОГ	$6,25 \pm 0,03$	$5,27 \pm 0,05^*$	$2,0 \pm 0,02^{**}$	$< 0,01$

З даних, наведених у табл. 2, видно, що в основній групі хворих концентрація ВГ у крові підвищилася в середньому в 1,56 рази відносно вихідного рівня, водночас рівень ОГ знизився в 3,1 рази, у зв'язку з чим відмічена нормалізація цих показників у пацієнтів, які отримували артіхол та антракль. Показово, що коефіцієнт ВГ/ОГ у хворих основної групи збільшився в середньому в 4,7 рази відносно вихідного рівня ( $P < 0,001$ ), хоча і залишався в 1,18 рази меншим за показник у нормі ( $P < 0,05$ ). В той же час в групі зіставлення відмічена істотно менша позитивна динаміка досліджених показників системи глутатіону. Дійсно, рівень ВГ в групі зіставлення підвищився лише в 1,19 рази відносно вихідного початкового значення цього показника та складав при цьому в середньому ( $0,74 \pm 0,04$ ) ммоль/л, що було в 1,35 рази нижчим за показник у нормі ( $P < 0,05$ ) та в 1,28 рази нижчим відповідний показник в основній групі ( $P < 0,05$ ). Концентрація ОГ у хворих групи зіставлення знизилася у порівнянні з вихідним рівнем в середньому в 1,5 рази та становила ( $0,37 \pm 0,03$ ) мкмоль/л, що одинак було в 2,3 рази вище за показник у нормі ( $P < 0,01$ ) та в 2,1 рази вище за відповідний показник в основній групі ( $P < 0,01$ ).

Виходячи з того, що у хворих групи зіставлення зберігалися істотні зсуви рівнів ВГ та ОГ, після завершення медичної реабілітації коефіцієнт ВГ/ОГ в цій групі також був значно нижче норми (в середньому в 3,1 рази;  $P < 0,01$ ) та відповідного коефіцієнта основної групи (кратність розбіжностей складала 2,6 рази;  $P < 0,01$ ).

Отже, отримані дані свідчать, що включення комбінації препарату рослинного походження артіхолу та гепатопротектору антраклю до комплексу медичної реабілітації хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС з низьким ступенем активності, позитивно впливає на стан системи глутатіону, оскільки забезпечує чітко виражену позитивну динаміку рівня ВГ та коефіцієнту ВГ/ОГ у крові.

При дослідженні активності ферментів системи глутатіону у обстежених хворих було встановлено, що у більшості хворих мало місце вірогідне зниження активності ферментів системи глутатіону – ГП, ГР та ГТ, які беруть участь у регенерації ВГ з ОГ (табл. 3).

Як видно з даних, наведених у табл. 3, активність ГП у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС, до початку проведення реабілітації була знижена в основній групі в середньому в 1,35 рази ( $P < 0,05$ ) та в групі зіставлення в

**Таблиця 3**  
Активність ферментів системи глутатіону в сироватці крові обстежених хворих до початку проведення медичної реабілітації ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=62)	зіставлення (n=42)	
ГП, нмоль ГВ/хв. • г Hb	$156,2 \pm 6,3$	$115,8 \pm 6,9^*$	$118,5 \pm 7,4^*$	$> 0,1$
ГР, мкмоль НАДФ <sub>2</sub> /хв. • г Hb	$35,4 \pm 1,5$	$22,5 \pm 2,1^{**}$	$23,6 \pm 2,0^{**}$	$> 0,1$
ГТ, нмоль ГВ/хв. • г Hb	$139,5 \pm 5,4$	$97,1 \pm 5,7^{**}$	$99,6 \pm 6,5^{**}$	$> 0,1$

1,32 рази ( $P<0,05$ ). Активність ГР була знижена в основній групі в середньому в 1,57 рази порівняно з показником норми ( $P<0,01$ ) та в групі зіставлення - в 1,5 рази ( $P<0,01$ ). Кратність зниження активності ГТ відносно норми до початку проведення медичної реабілітації складала в основній групі в 1,44 рази ( $P<0,01$ ) та в групі зіставлення - в 1,4 рази ( $P<0,01$ ). При цьому показники активності всіх вивчених специфічних ферментів системи глутатіону до початку медичної реабілітації в основній групі та групі зіставлення істотно не відрізнялися ( $P>0,1$ ), що свідчить про однотипність вивчених груп хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС з низьким ступенем

активності, не лише в клінічному, але також в біохімічному плані. Таким чином, можна вважати, що істотне зниження рівня ВГ у обстежених хворих пов'язано саме з недостатністю активності ферментів системи глутатіону, які забезпечують відновлення ОГ та повніння внаслідок цього пулу ВГ у крові.

При повторному біохімічному обстеженні після завершення курсу медичної реабілітації було встановлено, що у хворих основної групи, які отримували комбінацію артіхолу та антралю, мала місце чітко виражена позитивна динаміка активності усіх досліджених специфічних ферментів системи глутатіону (ГП, ГР, ГТ), як це представлено у табл. 4.

**Активність ферментів системи глутатіону в сироватці крові обстежених хворих до початку проведення медичної реабілітації ( $M\pm m$ )**

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=62)	зіставлення (n=42)	
ГП, нмоль ГВ/хв. • г Нв	156,2±6,3	155,5±4,3	132,8±4,2*	=0,05
ГР, мкмоль НАДФ <sub>2</sub> /хв. • г Нв	35,4 ± 1,5	33,8±1,2	25,6 ± 1,3*	=0,05
ГТ, нмоль ГВ/хв. • г Нв	139,5±5,4	135,8±3,8	116,2±3,1*	<0,05

З даних, наведених у табл. 4, видно, що в основній групі хворих активність ГП підвищилася в ході медичної реабілітації в середньому в 1,34 рази ( $P<0,05$ ), ГР - в 1,5 рази ( $P<0,05$ ) та ГТ - в 1,4 рази ( $P<0,05$ ). При цьому активність усіх вивчених ферментів системи глутатіону досягла меж норми ( $P>0,05$  порівняно з нормою). В групі зіставлення, в якій проводилися лише загальноприйняті реабілітаційні заходи, відмічалося істотно менше зростання активностей досліджених ферментів системи глутатіону, а саме ГП в середньому в 1,12 рази ( $P=0,05$ ), ГР - в 1,08 рази ( $P<0,05$ ) та ГТ - в 1,17 рази ( $P=0,05$ ). При цьому активність ферментів системи глутатіону у пацієнтів групи зіставлення залишалася вірогідно нижчою ніж у нормі та відповідних показників у хворих основної групи: стосовно ГП в середньому в 1,18 рази ( $P<0,05$ ) та 1,17 рази ( $P=0,05$ ); ГР - в 1,38 рази ( $P<0,05$ ) та 1,32 рази ( $P=0,05$ ); ГТ - в 1,2 рази ( $P<0,05$ ) та 1,17 рази ( $P<0,05$ ).

Отже, отримані дані сідчать, що включення препарату рослинного походження артіхолу та сучасного вітчизняного гепатопротектору антралю чинить чітко виражений позитивний вплив на стан системи глутатіону у хворих зі сполученою хронічною патологією ГБС у вигляді ХНХ та ХВГС з низьким ступенем активності. Це проявляється підвищеннем рівня у крові хворих ВГ до норми, істотним підвищенням коефіцієнту ВГ/ОГ та тенденцією до нормалізації активності ферментів - ГП, ГР та ГТ.

Вивчення динаміки клінічних показників та даних біохімічного обстеження, які харак-

теризують функціональний стан печінки, показало, що в основній групі хворих вже протягом перших двох тижнів з моменту початку реабілітаційних заходів з включенням комбінації артіхолу та антралю зникає більшість клінічних симптомів, тоді, як у групі зіставлення це відмічалось у середньому на 6-10 днів пізніше. У хворих основної групи змінювались та потім в більшості випадків ліквідовувались слабкість, нездужання, тяжкість у правому підребер'ї, гіркота у роті, покращувалось самопочуття, підвищувалася їх розумова та фізична працездатність. Показово, що в більшості випадків пацієнти відмічали істотне покращання емоційного настрою, зникнення надмірної дративливості, формування позитивного погляду на оточуюче.

Одночасно з поліпшенням клінічного стану хворих основної групи відмічалася також позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки: нормалізувались рівень зв'язаного білірубіну та активність амінотрансфераз, екскреторних ферментів (ЛФ та ГТП), показник тимолової проби.

За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії хронічної патології ГБС у 52 (83,9 %) пацієнтів основної групи складала 1 рік та більше (період диспансерного нагляду) та у 10 (16,1 %) - від 6 до 11 місяців. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була меншою та становила у 25 осіб (59,5 %) від 3 до 6 місяців, у 9 пацієнтів (21,4 %) - від 7 до 11 місяців, і лише у 8 хворих (19,1 %) -

1 рік та більше. Отже клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих основної групи, які отримували артіхол та антракаль, відмічалася в 4,4 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення ( $P<0,01$ ).

Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення комбінації вітчизняних лікарських засобів – препарата рослинного походження артіхолу та гепатопротектору антракалю до програми медичної реабілітації хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС з низьким ступенем активності.

#### Висновки

1. У клінічному плані у хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС з низьким ступенем активності, в період загострення патологічного процесу у ГБС, відмічається поєднання астено-невротичного або астено-депресивного, диспептичного та гепатобіліарного симптомо-комплексів. У більшості випадків у хворих спостерігались загальна слабкість, нездужання, підвищена стомлюваність, зниження працездатності та емоційного тонусу. Нерідко мали місце також скарги на зниження апетиту, порушення сну, підвищену дратівливість, значну емоційну лабільність, експлозивність. Зі скарг, що мали безпосереднє відношення до патології ГБС, треба відмітити тяжкість у правому підребер'ї (79,8 %), гіркоту, іноді металевий присmak у роті (54,8 %), обкладеність язика брудним білим або жовтуватим нальотом. Як правило, відмічалася помірна гепатомегалія, ущільненість печінки, край органу був частіше тупий, заокруглений, чутливий при пальпації. У 75% хворих відмічався позитивний симптом Кера, 34,6 % – Ортнера.

2. Біохімічні показники у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС з низьким ступенем активності, в періоді загострення патологічного процесу в ГБС, характеризувались підвищеним рівнем прямого (зв'язаного) білірубіну, помірною гіпертрансфераземією, збільшенням показника тимолової проби, загальної активності ЛДГ та рівнів «анаероб-

них» печінкових фракцій ЛДГ<sub>4+,8</sub> у периферійній крові. Про наявність помірно вираженого синдрому внутрішньопечінкового холестазу свідчило підвищення активності у сироватці крові екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, яке відмічалося у більшості обстежених хворих (59,6 %), а також підвищення концентрації холестерину та Є-ліпоопротеїдів у сироватці крові.

3. У більшості хворих на ХНХ, сполучений ХВГС з низьким ступенем активності, виявлено істотний дисбаланс з боку системи глутатіону, зокрема рівень ВГ був зниженим в середньому в 1,6 рази, коефіцієнт ВГ/ОГ - в 5,6-5,7 рази, одночасно концентрація ОГ була вищою за норму в середньому в 3,5 рази. Активність специфічних ферментів системи глутатіону у обстежених пацієнтів в цей період була вірогідно знижена – ГП в середньому в 1,32-1,35 рази, ГР в 1,5-1,57 рази і ГТ в 1,4-1,44 рази. Це свідчило про функціональну недостатність системи глутатіону та внаслідок цього, істотне зниження протоксидантних властивостей крові.

4. Включення препарата рослинного походження артіхолу в комбінації з вітчизняним гепатопротектором антракалем в програму медичної реабілітації хворих на ХНХ, сполучений із ХВГС з низьким ступенем активності, сприяє покращанню загального стану хворих, ліквідації проявів інтоксикації, нормалізації функціонального стану печінки за даними клініко-лабораторного обстеження і в цілому обумовлює досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії ХНХ. Клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше при включені артіхолу та антракалю в комплекс реабілітаційних заходів відмічалася в 4,4 рази частіше, ніж у пацієнтів, які отримували лише загальноприйняті лікувальні засоби.

5. Встановлено позитивний вплив комбінації артіхолу та антракалю у хворих на ХНХ,

сполучений з ХВГС, на показники системи глутатіону. Дані комбінація препаратів сприяє підвищенню рівня ВГ до норми, істотному підвищенню коефіцієнту ВГ/ОГ та чітко вираженій тенденції до нормалізації активностей специфічних ферментів системи глутатіону – ГП, ГР та ГТ, які беруть участь у регенерації ВГ з ОГ.

6. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення комбінації вітчизняних лікарських засобів – препарату рослинного походження артіхолу та гепатопротектору антраклю до програми медичної реабілітації хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС з низьким ступенем активності.

### **Література**

1. Антракль: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 17.08.2007 р. наказом МОЗ України № 483.
2. Артіхол: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 16.11.2006 р. наказом МОЗ України № 758.
3. Бабак О.Я. Клиническая эффективность препарата хофитол при заболеваниях гепатобилиарной системы // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 1. – С. 69-71.
4. Бабак О.Я., Соломенцева Т.А. Современная фитотерапия заболеваний органов пищеварения. – Київ: Дигілла комьюнікейшнз, 1998. – 48 с.
5. Гарник Т.П., Мітченко Ф.А., Шураєва Т.К. Деякі аспекти застосування лікарських рослин в медицині // Фітотерапія. Часопис. – 2002. – № 1-2. – С. 70-72.
6. Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадін М.О. Артишок полібій (*Cynara scolymus L.*) як пищеве і лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатозахисных препаратов // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2006. – Вип. 6, № 75. – С. 17-36.
7. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовідійних шляхів // Сучасна гастроентерологія та гепатологія. – 2000. – № 2. – С. 53 – 85.
8. Гріденев О.Е. Перекисне окиснення ліпідів і печінка // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 80-83.
9. Карпов С.Ю., Крель П.Е. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности // Клин. мед. – 2005. – № 1. – С. 14-19.
10. Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике. – М.: Медпресс-информ, 2003. – 168 с.
11. Крилов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клин. мед. – 2000. – № 1. – С. 56-58.
12. Лопоч С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – Київ: Морион, 2002. – 160 с.
13. Мазо В.К. Глутатіон як компонент антиоксидантної системи желудочно-кишевого тракта // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 1. – С. 47-53.
14. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69-72.
15. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови // Применение ферментов в медицине: Матер.докладов научной конференции. – Симферополь, 1987. – С. 135-136.
16. Москаленко В.Ф., Харченко Н.В., Голубчиков М.В. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, нерешенные проблемы) // Зб. наукових праць спіл.від. КМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2000. – Вип. 9, Кн. 4. – С. 5-10.
17. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии // Гепатол. – 2003. – № 3. – С. 7-13.
18. Стандартизовани протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: Методичні рекомендації / Н.В.Харченко, Г.А.Анохіна, Н.Д.Опанасюкта інш. – Київ, 1999. – 56 с.
19. Соцька Я.А. Вплив вітчизняного препарату артишоку колючого – артіхолу на стан системи антиоксидантного захисту у хворих з хронічним некалькульозним холециститом, поєднаним з хронічним вірусним гепатитом С з мінімальним або низьким ступенем активності в періоді медичної реабілітації // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунол.: Зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2006. – Вип. 6 (75). – С. 224-239.
20. Соцька Я.А., Фролов В.М. Вплив фітотерапіату «Артишоку-екстракту Здоров'я» в комбінації з гепатопротектором «Антрахелем» на показники ліпопероксидациї у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з хронічним вірусним гепатитом С з мінімальним ступенем активності // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 2. – С. 29-36.
21. Фролов В.М., Гарник Т.П., Соцька Я.А., Борзенко І.А. Ефективність комбінації антраклю та фітотерапії в комплексі медичної реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит С, сполучений із хронічним некалькульозним холециститом // Укр. мед. слів. – 2006. – Том 9, № 1. – С. 150 – 157.
22. Фролов В.М., Гарник Т.П., Соцька Я.А., Білоусова І.В. Ефективність фітозасобів у комплексі медичної реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит С, сполучений із хронічним некалькульозним холециститом // Фітотерапія. Часопис. – 2007. – № 1. – С. 34-42.
23. Фролов В.М., Григор'єва А.С. Клиническая эффективность антракля при лечении заболеваний печени // Врач. практик. – 2001. – № 3. – С. 66-70.
24. Фролов В.М., Григор'єва А.С. Антракль – эффективный препарат для лечения заболеваний печени // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 2 (34). – С. 65-68.

Надійшла до редакції 20.10.2008

УДК 616.36-002.576.343-57.05.12

Я.А. Соцкая, В.М. Фролов

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦЕСТИТОМ, 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, антракал, 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 – артихола и гепатопротектора антракала 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 – артихола и антракала 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 ARTIHOOL 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 – glutathionperoxydase (GP), glutathionreductase (GR) and glutathiontransferase (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 comorbid 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, докт. хірург вищої категорії

В.Н. Бабан<sup>2</sup>, інженер

■ <sup>1</sup>Медичний Інститут Української асоціації народної медицини, м. Київ

<sup>2</sup>Київський 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 фізіологічно-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 мембрanoстабілізуючої дії даних препаратів [2, 5, 7, 10]. Таке припущення є логічним, оскільки