

Рекомендована д.м.н., професором І.М.Риженко

УДК 615.244:615.322:616.36-002:663.252.1

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО НА ФУНКЦІОНАЛЬНО-БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ, ВИКЛИКАНОГО ТЕТРАХЛОРОМЕТАНОМ

О.В.Файзуллін

Національний фармацевтичний університет

**Гепатозахисні властивості густого екстракту з листя Винограду культурного були вивчені на моделі хронічного тетрахлорометанового ураження печінки. Встановлено, що на фоні тривалого впливу токсичного агента густий екстракт з листя Винограду культурного чинив гепатозахисну дію, зменшуючи виразність перекисних цитодеструктивних процесів та функціональних порушень. Поліпшення функціонального стану печінки на тлі застосування густого екстракту з листя Винограду культурного виявилось позитивною динамікою показників, що характеризують її зовнішньосекреторну та білоксинтезуючу функцію. Препарат порівняння силібор також виявляв в умовах модельної патології виразну терапевтичну дію, але відрізнявся від досліджуваного екстракту за характером впливу на стан антиоксидантної системи, що, ймовірно, обумовлено різним складом діючих речовин.**

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я в останні роки у всьому світі намітилася чітка тенденція до зростання числа захворювань печінки. В Україні на сьогоднішній день на вірусний гепатит страждають 108 осіб на 10000 населення, при цьому відзначається щорічне збільшення кількості хворих. Ситуація ускладнюється ще й зростанням числа інфекційних агентів, які можуть викликати захворювання печінки: якщо до 1990 р. мова йшла про вірусні гепатити А, В, С, D і E, то зараз додалися гепатити G і F, з'явилися дані про ураження печінки, викликані вірусом TTV, ВІЛ-інфекцією та ін. [7, 10-12]. В Україні збільшилася кількість хворих на лептоспіроз – особливо небезпечну інфекцію, що супроводжується ураженням печінки [3]. Все частіше зустрічаються захворювання печінки в осіб із супутньою соматичною, токсикологічною і хірургічною патологіями, які вимагають застосування гепатозахисних засобів.

Серйозну проблему являють собою також ураження печінки токсичного генезу, що найчастіше розвиваються на фоні алкогольної хвороби, або як ускладнення лікарської терапії. Необхідно зазначити, що лікарські ураження печінки складають значну частину всіх побічних реакцій макроорганізму, пов'язаних із застосуванням лікарських препаратів. Збільшення в

Україні числа хворих, які страждають на туберкульоз і отримують протитуберкульозну терапію, також вимагає застосування «препаратів прикриття» – гепатопротекторів [1, 5, 6, 7, 9].

Необхідно зазначити, що засоби етіотропної терапії застосовуються у клінічній практиці тільки при лікуванні інфекційних (головним чином, вірусних) гепатитів; крім того, інтерферон та інші протівірусні препарати допомагають менш ніж у 30% випадків. Через це застосування засобів патогенетичної терапії має величезне значення як при лікуванні вірусних гепатитів, так і захворювань печінки іншої етіології. Таким чином, пошук нових та ефективних гепатопротекторів не втрачатиме своєї актуальності й надалі.

Метою нашої роботи стало вивчення гепатозахисних властивостей густого екстракту з листя винограду культурного на моделі токсичного ураження печінки з хронічним перебігом.

### Матеріали та методи

Для відтворення хронічного ураження печінки в якості гепатотоксичного агента був використаний тетрахлорометан, який вводили дослідним тваринам підшкірно у вигляді 50% олійного розчину в дозі 4 мл/кг двічі на тиждень протягом 60 діб [2]. Піддослідні тварини були розділені на чотири експериментальні групи: група інтактного контролю (здорові тварини); група контрольної патології (неліковані тварини, яким протягом двох місяців вводили тетрахлорометан); група тварин, яким поряд з тетрахлорометаном вводили густий екстракт з листя Винограду культурного в дозі 100 мг/кг, та група тварин, яких лікували силібором.

Оцінку виразності патологічних змін на фоні модельної патології та ефективності терапії, що застосовувалася, здійснювали за динамікою основних функціонально-біохімічних показників, які характеризують розвиток найхарактерніших для захворювань печінки синдромів [2]. У гомогенаті печінки з метою оцінки оксидативного статусу органа визначали вміст ТБК-активних сполук, відновленого глутатіону та активність каталази. У сироватці крові проводили визначення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази ( $\gamma$ -ГТП) в якості маркерів цитолітичного синдрому; активність  $\gamma$ -ГТП є також чутливим маркером внутрішньопечінкового холестази. З метою оцінки виразності холестатичного синдрому у сироватці крові визначали також активність лужної фосфатази (ЛФ). Функціональну спроможність органа оцінювали за станом білоксин-

Таблиця

Гепатопротекторна активність густого екстракту з листя Винограду культурного в умовах хронічного ураження печінки у щурів, викликаного тетрахлорометаном (n=8)

Показник/група	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Екстракт з листя винограду, 100 мг/кг	Силібор, 25 мг/кг
Печінка				
ТБК-реактанти, мкмоль/г	84,4±8,2	281,0±13,5*	156,6±11,9**/**	166,7±8,8**/**
ВГ, умов. од.	27,62±1,25	42,26±1,68*	33,37±1,65**/**	24,85±0,88**
Каталаза, мкат/л	3,37±0,34	5,80±0,34*	4,40±0,36**	5,46±0,38*
Глікоген, мг/г	17,00±2,33	8,75±2,28*	11,80±1,01	12,84±0,78
Сироватка крові				
АлАТ, ммоль/г · л	0,46±0,05	1,24±0,07*	0,87±0,04**/**	0,89±0,04**/**
ЛФ, мкат/л	3,46±0,17	6,44±0,43*	4,46±0,20**/**	4,24±0,20**/**
γ-ГТП, мкат/л	2,88±0,11	6,27±0,53*	4,29±0,32**/**	4,90±0,30**/**
Холестерол, ммоль/л	10,8±0,7	13,6±0,7*	13,3±0,9*	15,2±1,0*
Білок, г/л	12,6±0,1	9,8±0,5*	13,4±0,7**	13,6±0,7**
Сечовина, ммоль/л	7,6±0,4	10,4±0,5*	8,6±0,6**	9,4±1,2

Примітка: n – кількість тварин у кожній групі. \* – розбіжність достовірна по відношенню до інтакту (p≤0,05); \*\* – розбіжність достовірна по відношенню до контрольної патології (p≤0,05);

тезуючої та сечовиноутворюючої функції.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Розрахунки проводили за допомогою стандартного пакету програм «Statistica 6.0».

#### Результати та їх обговорення

Введення тетрахлорометану протягом двох місяців призвело до загибелі 20% піддослідних тварин, які не отримували лікування.

У решти тварин групи контрольної патології виявлялися ознаки виразного цитолітичного синдрому, що біохімічно підтверджувалося підвищенням активності АлАТ у сироватці крові у 2,7 рази (табл.). Цитоліз гепатоцитів, очевидно, став наслідком спричиненої тетрахлорометаном активації перекисного окиснення мембранних фосфоліпідів, про що свідчить підвищення вмісту ТБК-активних сполук у тканині печінки в 3,3 рази.

Ми спостерігали певні зміни з боку антиоксидантної системи (АОС). Збільшення вмісту відновленого глутатіону в тканині печінки тварин групи контрольної патології на фоні тривалої інтоксикації тетрахлорометаном можна пояснити тим, що підвищена продукція АФК призводить до необхідності активації системи антиоксидантного захисту, що в даному випадку виявилось у зростанні рівня редукованого глутатіону та активності каталази на 53,0% та 72,1% відповідно.

Подібні зміни з боку показників АОС на тлі тривалого оксидативного ушкодження печінки спостерігалися й іншими авторами [4]. За думкою деяких авторів така динаміка показників АОС спостерігається при середньотяжкій формі гепатиту.

Про середній ступінь тяжкості патологічного процесу свідчить також помірний характер змін функціонального стану печінки серед тварин, що вижили. Так, наприклад, ми не спостерігали пригнічення амоніакзнешкодуючої функції печінки, навпаки відзначалося підвищення сироваткового рівня сечови-

ни (на 36,8%), що ймовірно є наслідком посилення деградації тканинних білків. Одночасно спостерігалось пригнічення білоксинтезуючої функції печінки: вміст загального білка в сироватці крові зменшувався на 22,2%.

Надмірна активація вільнорадикальних процесів, ушкодження мембранних структур та порушення функціонування мембранних транспортних систем гепатоциту призвели до порушення жовчовидільної функції печінки. Значне підвищення активності ЛФ та γ-ГТП (у 1,86 та 2,18 рази відповідно) в сукупності вказує на розвиток холестатичного синдрому.

Спостерігалися також порушення з боку вуглеводного обміну: вміст глікогену в тканині печінки щурів зменшувався майже вдвічі.

Вміст холестеролу у сироватці крові тварин групи контрольної патології зростав на 25,9%. Ймовірно, підвищення вмісту холестеролу у сироватці крові піддослідних тварин відбувалося у відповідь на інтенсифікацію ПОЛ, оскільки на думку деяких авторів гіперхолестеролемія може відігравати роль захисного фактора при оксидативному стресі.

Виявлені зміни функціонального стану печінки дозволяють зробити висновок, що наслідком тривалого впливу тетрахлорометану на організм піддослідних тварин став розвиток хронічного токсичного гепатиту.

Введення густого екстракту з листя Винограду культурного та силібору на тлі хронічного отруєння тетрахлорометаном приводило до зменшення ступеня ураження печінки та повністю попереджало загибель дослідних тварин.

Застосування досліджуваного екстракту супроводжувалося пригніченням перекисних процесів та зменшенням вмісту ТБК-активних сполук у тканині печінки на 44,3%. Значно менш виразними у порівнянні з групою контрольної патології були зміни з боку антиоксидантної системи: вміст відновленого глутатіону у тканині печінки був на 21,0% меншим у порівнянні з тваринами групи контрольної пато-

логії, а активність каталази наближалася до значень інтактного контролю (табл.).

Введення силібору також призводило до зменшення проявів синдрому пероксидації, що виявилось у зниженні рівня ТБК-реактивних (на 40,7%), проте активація АОС відбувалася переважно за рахунок увімкнення її ферментної ланки, тоді як рівень відновленого глутатіону суттєво не змінювався (у порівнянні з інтактним контролем). Активність каталази у тканині печінки тварин, яких лікували силібором, зростала на 62% порівняно з інтактним контролем та практично не відрізнялася від значення цього показника в групі контрольної патології.

Пригнічення процесів перекисної деструкції мембранних структур призводило до зменшення проявів цитолітичного та холестатичного синдромів. Активність АлАТ зменшувалась у сироватці крові дослідних тварин під дією густого екстракту з листя Винограду культурного на 29,8%, ЛФ – на 30,7%,  $\gamma$ -ГТП – на 31,6%. Подібну дію чинив і силібор: активність АлАТ зменшувалась на 28,2%, ЛФ – на 34,2%,  $\gamma$ -ГТП – на 21,9%.

Густий екстракт з листя Винограду культурного сприяв відновленню білкового обміну, що виявилось стимуляцією білоксинтезуючої функції печінки та зменшенням катаболічних перетворень білків, про

що свідчить нормалізація вмісту загального білка та сечовини у сироватці крові дослідних тварин. Під дією силібору також спостерігалася нормалізація білковосинтетичної функції, але зменшення рівня сечовини у сироватці крові не було статистично значущим.

Вміст холестеролу у сироватці крові досліджуваних тварин, яких лікували досліджуваним екстрактом та силібором, залишався високим, що, як вже вказувалося, може відігравати роль захисного механізму, який протидіє посиленню перекисних деструктивних процесів.

#### ВИСНОВКИ

Таким чином, було встановлено, що в умовах хронічного експериментального гепатиту, викликаного тривалим введенням тетрахлорметану, густий екстракт з листя Винограду культурного в дозі 100 мг/кг чинить виразну гепатопротекторну дію, що виявилось пригніченням процесів перекисного окиснення ліпідів та стимуляцією АОС, зменшенням проявів цитолітичного синдрому, нормалізацією білоксинтезуючої та жовчосекреторної функції печінки.

Наведені результати переконливо свідчать про перспективність розробки препарату на основі густого екстракту з листя Винограду культурного як засобу, що може застосовуватися у складі комплексної терапії захворювань печінки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гордиенко С.М. // *Здоров'я України*. – 2004. – №22. – С. 16-17.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
3. Трихлеб В.И., Сморгунова В.Ф., Горишний Б.М. // *Therapia. Ukr. med. visnik*. – 2009. – №4. – С. 28-31.
4. Яковлева Л.В., Сахарова Т.С., Риженко І.М. // *Клінічна фармація*. – 2004. – Т. 8, №2. – С. 63-64.
5. Crews F.T., Bechara R., Brown L.A. et al. // *Alcoholism: Clinical and Experimental Res.* – 2006. – Vol. 30. – P. 720-730.
6. Day C. // *Ceska a slovenska gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 6. – P. 67-70.
7. Esteban J.I., Sauleda S., Quer J. // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 148-162.
8. Lumeng L., Crabb D.W. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 16. – P. 208-218.
9. Nyompa A.M., Shencer S. *Gastroenterology and Hepatology. The Comprehensive Visual Reference*. – Philadelphia: current Medicine, 1996. – P. 611-612.
10. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. // *Lancet Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 5. – P. 558-567.
11. Simmonds P., Bukh J., Combet C. et al. // *Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 962-973.
12. Walsh K., Alexander G.J. // *Postgrad. Med. J.* – 2001. – Vol. 77. – P. 498-505.

УДК 615.244:615.322:616.36-002:663.252.1

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО НА ФУНКЦИОНАЛЬНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

А.В.Файзуллин

Гепатозащитные свойства густого экстракта из листьев Винограда культурного были изучены на модели хронического тетрахлорметанового поражения печени. Установлено, что на фоне длительного воздействия токсичного агента густой экстракт из листьев Винограда культурного оказывал гепатопротекторное действие, уменьшая выраженность перекисных цитодеструктивных процессов и функциональных нарушений. Улучшение функционального состояния печени на фоне применения густого экстракта из листьев Винограда культурного проявилось положительной динамикой показателей, характеризующих ее внешнесекреторную и биосинтетическую функции. Препарат сравнения силібор также проявлял в условиях модельной патологии выраженное терапевтическое действие, но отличался от исследуемого экстракта по характеру воздействия на состояние антиоксидантной системы, что, вероятно, обусловлено различным составом действующих веществ.

UDC 615.244:615.322:616.36-002:663.252.1

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF THICK EXTRACT OF GRAPE LEAVES ON THE FUNCTIONAL AND BIOCHEMICAL INDICES OF THE BLOOD SERUM AND THE LIVER OF RATS UNDER CHRONIC LIVER DAMAGE CONDITIONS CAUSED BY CARBON TETRACHLORIDE

O.V.Faizullin

Hepatoprotective properties of a thick extract of grape leaves have been studied on the model of chronic liver damage caused by carbon tetrachloride. It has been found that a thick extract of grape leaves showed the hepatoprotective effect on the background of long-term exposure of a toxic agent. The use of a thick extract of grape leaf was accompanied by reduction of the oxidative damage and cytodestructive changes. Decrease of cytolysis, in turn, led to improvement of the functional state of the liver on the background of use of a thick extract of grape leaves. It gave a positive dynamics of indicators characterizing the exocrine and protein synthetic function. The reference medicine silibor also showed a pronounced therapeutic effect under conditions of the model pathology, but its effect on the state of the antioxidant system was different. It is probably caused by the different composition of active substances.