

УДК 616.83-005:577.1:542.231.2:616.36-004:615-08

Н.О. Пентюк

АНТИФІБРОЗНА АКТИВНІСТЬ СИЛІМАРИНУ, КАНДЕСАРТАНУ ТА ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

Дослідження є фрагментом НДР ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Обмін гомоцистеїну в умовах дії нутрієнтних чинників та при різних патологічних станах», номер держреєстрації 0106 U005134.

Вступ. Фіброгенез є універсальним шляхом прогресування хронічних гепатитів (ХГ) будь якої етіології, оскільки веде до архітектурної перебудови органу та формування цирозу печінки. В зв'язку з цим особливого значення набуває ідентифікація факторів, здатних прискорювати або гальмувати прогресування фіброзу печінки. Це дозволило би в значній мірі індивідуалізувати прогноз захворювання у конкретного пацієнта та запропонувати такі терапевтичні заходи, які б включали не лише усунення дії етіологічного чинника, але і корекцію тих впливів, які промоторують фіброгенез.

Нещодавно ми показали, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є частим метаболічним порушенням у хворих на ХГ і незалежним предиктором прогресування фіброзу печінки [4]. В експерименті було встановлено, застосування фолієвої кислоти (ФК) в значній мірі попереджає розвиток фіброзу печінки, індукованого введенням CCl_4 та тіолактоном гомоцистеїну у щурів [3]. Крім того було з'ясовано, що саме статус вітаміну B_9 є головною мікронутрієнтною детермінантою ГГЦ у хворих на ХГ різної етіології. В той же час в клінічних умовах антифіброзна ефективність гіпогомоцистеїнемічних препаратів, і, зокрема, ФК, не досліджувалась.

Ми продемонстрували, що профіброгенна дія ГГЦ опосередковується через ініціювання оксидативного стресу, гальмування процесів метилювання, власну вазоконстрикторну активність та зниження продукції вазорелаксуючих медіаторів гідроген сульфід та аденозину в печінці [3]. Слід зазначити, що дисбаланс між вазоконстрикторними і вазодилатуючими медіаторами є провідним профіброгенним чинником [16]. Чільне місце в переліку найбільш потужних медіаторів фіброгенезу посідає ангіотензин II і нещодавні щільні клінічні дослідження продемонстрували здатність блокувати рецепторів ангіотензину II спричинити редукцію фіброзу печінки [11, 12].

Тому метою дослідження стало вивчення антифіброзної активності кандесартану та його поєднання з ФК у хворих на ХГ.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено шестимісячне відкрите контрольоване дослідження, в яке було залучено 92 хворих на ХГ середнього віку $41,2 \pm 0,76$ років. 35 хворих страждали на ХГ С, 11 хворих на ХГ В, 5 хворих на ХГ В+С, 12 хворих на ХГ вірусно-алкогольної етіології,

12 хворих на алкогольний гепатит та 12 хворих на неалкогольний стеатогепатит. Включені нами хворі на ХГ вірусної етіології в минулому не відповіли на повторні курси етіотропної терапії або мали протипокази до її проведення. В залежності від призначеної терапії хворі були розподілені на три групи. Пацієнти першої групи отримували класичний гепатопротектор силімарин в дозі 172-180 мг/добу. В другу і третю групи були включені хворі на ХГ з суцільною гіпертонічною хворобою I-II стадії. Пацієнти другої групи крім силімарину отримували блокатор рецепторів ангіотензину II кандесартан в дозі 16-32 мг/добу. Хворі третьої групи крім силімарину і кандесартану отримували гіпогомоцистеїнемічний засіб ФК в дозі 5 мг на добу. Протягом 24 тижнів 9 хворих вибуло із дослідження: 5 осіб – в зв'язку з недостатнім зниженням АТ і необхідністю корекції антигіпертензивної терапії, 4 хворих – в зв'язку з низькою комплаєнтністю.

В якості маркерів печінкового фіброгенезу у хворих на ХГ визначали вміст трансформуючого фактора росту- β -1 (ТФР- β -1), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1) та гіалуронової кислоти імуноферментним методом (BCM Diagnostics, США), а також активність параоксонази (КФ 3.1.1.2) в сироватці крові спектрофотометричним методом [10]. В якості маркерів оксидативного стресу визначали вміст малонового діальдегіду, 4-гідроксинафеналу, карбонільних груп білків та тіольних груп сироватки крові [2, 14, 8]. В плазмі крові визначали загальний вміст фосфоліпідів та їх фракційний склад методом тонкошарової хроматографії [5]. Рівень загального ГЦ в сироватці крові визначали імуноферментним методом (Axis-Shield, Англія), вміст гідроген сульфід - удосконаленим нами спектрофотометричним методом [1]. Вміст ФК в сироватці крові визначали мікробіологічним методом (Alpco Diagnostics, США).

Статистичну обробку даних проводили в "MS Excel XP".

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що традиційна шестимісячна терапія силімарином та її поєднанням з кандесартаном і ФК мала практично співставний позитивний вплив на активність цитолітичних ферментів у хворих на ХГ (табл. 1) і частка осіб з нормальними рівнями трансаміназ в групах лікування зростала на 26 - 29%. Показники синтетичної функції печінки виявляли тенденцію до зростання у пацієнтів, які приймали силімарин, тоді як у хворих, які додатково отримували кандесартан або його поєднання з ФК відмічалось вірогідне збільшен-

ня рівня альбумінів в сироватці крові (на 7%) та протромбінового індексу (на 6 та 10%, відповідно).

Застосування силімарину привело до вірогідного зниження вмісту маркерів ліпопероксидації 4-гідроксиноненалу та малонового діальдегіду в

Таблиця 1
Показники цитолізу та синтетичної функції печінки у хворих на ХГ під впливом лікування (M±m)

Термін обстеження	Силімарин, n=24	Силімарин + кандесартан, n=27	Силімарин + кандесартан + ФК, n=32
АЛТ сироватки крові, мкмоль/л за 1 год			
До лікування	1,20±0,13	1,31±0,11	1,23±0,10
Через 6 місяців	0,91±0,07*	0,94±0,05*	1,01±0,05*
Динаміка, %	-14,2±8,01	-19,3±6,23	-23,2±1,88
АСТ сироватки крові, мкмоль/л за 1 год			
До лікування	1,01±0,13	0,96±0,07	0,93±0,08
Через 6 місяців	0,73±0,06*	0,72±0,06*	0,70±0,06*
Динаміка, %	-13,4±10,6	-17,0±7,24	-23,7±2,88
Альбуміни сироватки крові, г/л			
До лікування	39,3±0,38	38,9±0,49	39,6±0,33
Через 6 місяців	39,9±0,45	41,6±0,49*	42,4±0,43*
Динаміка, %	1,75±1,38	7,28±1,95#	7,21±1,46#
Протромбіновий індекс, %			
До лікування	73,8±1,45	75,2±1,51	74,8±1,61
Через 6 місяців	74,3±1,50	79,0±1,05*	81,3±1,62*
Динаміка, %	0,84±1,11	5,99±2,14#	9,54±2,25#

Примітка: * - p<0,05 порівняно зі станом до лікування; # - p<0,05 порівняно з групою «силімарин».

сироватці крові хворих на ХГ (на 12 та 13%) (табл. 2). В групах хворих, які крім силімарину отримували кандесартан або його поєднання з ФК, реєструвалась більш виразна динаміка цих показників: вміст 4-гідроксиноненалу знизився на 16 та 22%, відповідно, а вміст малонового діальдегіду

– на 13 та 28%. У хворих всіх трьох груп мало місце зменшення процесів мембранної ліпопероксидації, про що свідчить падіння вмісту окисленого фосфоліпиду лізофосфатидилхоліну при зростанні вмісту його попередника фосфатидилхоліну в плазмі крові.

Таблиця 2
Вміст маркерів ліпопероксидації та оксидативної модифікації білків у хворих на ХГ під впливом лікування (M±m)

Термін обстеження	Силімарин, n=24	Силімарин + кандесартан, n=27	Силімарин + кандесартан + ФК, n=32
4-гідроксиноненаль сироватки крові, мкмоль/л			
До лікування	5,82±0,35	6,23±0,33	5,72±0,31
Через 6 місяців	4,94±0,23*	5,09±0,28*	4,39±0,24*
Динаміка, %	-11,9±4,29	-16,0±4,14	-22,1±2,14#
Малоновий діальдегід сироватки крові, мкмоль/л			
До лікування	6,67±0,44	6,40±0,47	6,77±0,45
Через 6 місяців	5,57±0,31*	5,17±0,28*	4,62±0,28*
Динаміка, %	-12,5±4,88	-13,4±5,32	-28,3±3,24#§
Фосфатидилхолін / лізофосфатидилхолін плазми крові			
До лікування	10,2±0,61	10,9±0,62	10,3±0,50

Продовження таблиці 2

Через 6 місяців	11,8±0,45*	12,5±0,47*	12,2±0,39*
Динаміка, %	19,0±5,87	19,8±4,96	21,5±3,99
Карбонільні групи сироватки крові, нмоль/мг білка			
До лікування	1,76±0,12	1,90±0,13	1,93±0,12
Через 6 місяців	1,85±0,11	1,56±0,11*	1,31±0,06*
Динаміка, %	8,21±4,72	-16,5±3,81#	-27,7±3,70#§
Тіольні групи сироватки крові, мкмоль/л			
До лікування	6,25±0,36	6,02±0,38	6,22±0,39
Через 6 місяців	6,12±0,28	7,07±0,29*	8,20±0,30*
Динаміка, %	2,23±5,56	24,1±5,98#	40,2±5,37#§

Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно зі станом до лікування; # - $p < 0,05$ порівняно з групою «силімарин»; § - $p < 0,05$ порівняно з групою «силімарин + кандесартан».

В той же час силімарин практично не впливав на рівень маркерів оксидативної модифікації білків (карбонільних груп) та тіольних груп сироватки крові. У хворих, які отримували поєднання силімарину з кандесартаном, реєструвалось вірогідне зниження вмісту карбонільних груп білків та зростання вмісту тіольних груп сироватки, в середньому на 17 та 24%, відповідно. Найбільш потужний позитивний вплив на вміст маркерів оксидативної модифікації білків мало поєднання силімарину з кандесартаном і ФК: вміст карбонільних груп білків знизився в середньому на 28%, а вміст тіольних груп сироватки крові зріс на 40%.

З'ясувалось, що силімарин та кандесартан ефективно не протидіяли асоційованому з ГГЦ порушенню процесів метилування у хворих на ХГ (табл. 3), і відношення фосфатидилетаноламін / фосфатидилхолін (останній є продуктом метилування фосфатидилетаноламіну) наприкінці терапії практично не змінилось. Натомість

у пацієнтів, які приймали ФК, мало місце відновлення процесів метилування, свідченням чого є зменшення відношення фосфатидилетаноламін / фосфатидилхолін (на 18%) порівняно зі станом до лікування. Застосування силімарину та його поєднання з кандесартаном практично не впливало на вміст гідроген сульфід у сироватці крові хворих на ХГ. В той же час в групі хворих, які додатково отримували ФК, вміст цього вазодилататора вірогідно зростає (на 13%), порівняно з таким до лікування.

Застосування ФК мало суттєвий гіпогіомоцистемічний ефект: вміст ГЦ в сироватці крові хворих знизився на 26%, порівняно зі станом до лікування, частка осіб з ГГЦ (>15 мкмоль/л) вірогідно зменшилась з 37 до 3%, а частка осіб з оптимальними рівнями ГЦ (<10 мкмоль/л) зростає з 19 до 44%. У пацієнтів, які отримували лише силімарин або його поєднання з кандесартаном, вміст ГЦ в сироватці крові та частка осіб з ГГЦ практично не змінилися.

Таблиця 3

Маркери процесів метилування, вміст гідроген сульфід, ГЦ та ФК в сироватці крові хворих на ХГ під впливом лікування (M±m)

Термін обстеження	Силімарин n=24	Силімарин + кандесартан, n=27	Силімарин + кандесартан + ФК, n=32
Фосфатидилетаноламін/ фосфатидилхолін плазми крові			
До лікування	0,82±0,04	0,76±0,04	0,77±0,03
Через 6 місяців	0,76±0,03	0,67±0,02	0,62±0,01*
Динаміка, %	-8,48±1,91	-10,2±2,58	-17,6±2,55#§
Гідроген сульфід сироватки крові, мкмоль/л			
До лікування	65,4±1,73	64,0±1,54	63,3±1,44
Через 6 місяців	63,7±1,52	66,7±1,20	70,9±1,59*
Динаміка, %	-1,67±2,77	5,16±2,46	12,6±1,20#§
Фолієва кислота сироватки крові, мкг/л			
До лікування	5,63±0,33	5,60±0,38	5,05±0,28
Через 6 місяців	5,74±0,27	5,65±0,34	8,20±0,26*

Продовження таблиці 3

Динаміка, %	0,74±3,84	0,82±1,49	80,3±12,3#§
Гомоцистеїн сироватки крові, мкмоль/л			
До лікування	14,0±0,90	15,2±1,20	14,9±0,81
Через 6 місяців	15,1±0,79	14,8±1,16	11,1±0,46*
Динаміка, %	6,93±4,23	-1,52±1,20	-26,7±2,59#§

Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно зі станом до лікування; # - $p < 0,05$ порівняно з групою «силімарин»; § $p < 0,05$ порівняно з групою «силімарин + кандесартан».

Застосування силімарину не привело до зниження рівня біохімічних маркерів фіброгенезу, більше того, реєструвалась тенденція до зростання вмісту ТФР- β -1, ТІМП-1 та гіалуронату в сироватці крові (табл. 4). Натомість кандесартан виявляв помітну антифіброзну активність, про що свідчить вірогідне зниження рівнів ТФР- β -1, ТІМП-1 та гіалуронату (на 25, 25 та 13%, відповід-

но) та зростання активності сироваткової параоксонази (на 9%) порівняно з такими до лікування. Найбільш виразна позитивна динаміка вивчених нами маркерів фіброгенезу була зареєстрована в групі хворих, які отримували ФК: рівні ТФР- β -1, ТІМП-1, гіалуронату знизились на 35, 34 та 24%, відповідно, а активність параоксонази зросла на 22%.

Таблиця 4

Вміст сироваткових маркерів фіброгенезу у хворих на ХГ під впливом лікування (M±m)

Термін обстеження	Силімарин, n=24	Силімарин + кандесартан, n=27	Силімарин + кандесартан + ФК, n=32
ТФР- β -1, нг/мл			
До лікування	94,7±11,4	98,0±9,15	103±8,28
Через 6 місяців	103±9,77	72,9±6,64*	60,4±4,34*
Динаміка, %	14,4±3,60	-24,6±3,19#	-35,3±3,99#§
ТІМП-1, нг/мл			
До лікування	1703±177	1884±199	1714±148
Через 6 місяців	1802±156	1372±140*	1096±90,8*
Динаміка, %	15,3±7,09	-24,5±3,43#	-34,2±3,24#§
Гіалуронова кислота, нг/мл			
До лікування	150±25,1	176±34,0	145±21,1
Через 6 місяців	161±25,4	134±24,2	89,6±10,2*
Динаміка, %	13,6±2,71	-13,1±3,27#	-24,2±4,1#§
Параоксоназа, мкмоль/л за 1 год			
До лікування	150±5,31	147±4,32	142±3,43
Через 6 місяців	151±3,72	159±2,48*	171±2,66*
Динаміка, %	2,55±2,79	9,32±2,28	22,1±2,22#§

Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно зі станом до лікування; # - $p < 0,05$ порівняно з групою «силімарин»; § $p < 0,05$ порівняно з групою «силімарин + кандесартан».

Таким чином встановлено, що шестимісячна терапія силімарином сприяє деякому зменшенню активності ХГ та явищ ліпопероксидації. Зазвичай гепатопротекторну активність силімарину пов'язують з його антиоксидантними, протизапальними, мембраностабілізуючими та імуномодулюючими властивостями [7, 15]. В ряді експериментальних робіт була показана антифіброзна активність силімарину [13, 21]. В той же час отримані нами клінічні дані засвідчили, що у пацієнтів, які отримували цей гепатопротектор,

мала місце негативна динаміка сироваткових маркерів фіброгенезу.

Наші дані підтверджують той факт, що блокування біологічних ефектів ангіотензину II асоціюється зі зменшенням інтенсивності печінкового фіброгенезу. Так у пацієнтів з ХГ і супутньої артеріальною гіпертензією, які отримували силімарин в поєднанні з кандесартаном, ми реєстрували суттєве зниження вмісту ТФР- β -1, ТІМП-1, гіалуронату в сироватці крові та зростання активності параоксонази наприкінці шостого місяця тера-

пії. Як відомо, ангіотензин II є потужним фіброгенним медіатором і індукує проліферацію зірчастих клітин печінки, секрецію прозапальних, профіброгенних цитокінів та синтез колагену печінковими фібробластами [17]. Нещодавно було встановлено, що профіброгенна дія ангіотензину II значною мірою реалізується через активацію NADPH-оксидази та генерацію реакційно здатних кисневих радикалів [6]. Ми показали, що антифіброзна активність кандесартану асоціюється зі зниженням інтенсивності процесів ліпопероксидації, оксидативної модифікації білків та відновленням тіол-дисульфідної рівноваги.

Отримані нами щодо антифіброзної активності блокатора рецепторів ангіотензину II кандесартану узгоджуються з результатами нещодавніх пілотних клінічних досліджень. Зокрема було показано, що застосування кандесартану у 12 хворих на ХГС супроводжувалось позитивною динамікою неінвазивних сурогатних маркерів фіброзу - Forns index, APRI та FibroIndex [11], а застосування лосартану у 14 хворих на ХГС привело до зменшення експресії низки фіброгенних медіаторів в печінці [12]. В той же час ми показали, що кандесартан не впливав на рівень ГЦ в сироватці крові хворих на ХГ, не протидіяв індукованому ГГЦ гіпометилування та зниженню вмісту гідроген сульфід у сироватці крові.

Наведені нами дані свідчать, що ФК в значній мірі потенціює антифіброзну активність кандесартану, свідченням чого є більш масштабні, ніж в групі «силімарин + кандесартан», позитивні зміни вивчених нами біохімічних маркерів фіброгенезу. Імовірно, що такий вплив ФК обумовлений її гіпогомоцистеїнемічною дією, про що свідчить не лише суттєве зниження рівня ГЦ в сироватці крові, але і вірогідне зменшення частки осіб з ГГЦ та зростання частки осіб з оптимальними рівнями ГЦ. Ми показали, що посилення антифіброзної активності кандесартану за умов його поєднання з ФК асоціювалось зі зростанням рівня гідроген сульфід у сироватці крові. Нещодавно було встановлено, що гідроген сульфід утворюється в реакціях транссульфування сірковмісних амінокислот (цистеїну і ГЦ) та виявляє вазорелаксуючу дію як через відкриття K-каналів гладеньких міоцитів, так і через взаємодію з ендотеліальними факторами релаксації [20, 22]. В експерименті ми продемонстрували, що зниження внутрішньопечінкової продукції цього медіатора причетне до формування фіброзу печінки у щурів з ГГЦ [3].

Отримані нами дані свідчать, що здатність ФК потенціювати антифіброзний ефект кандесартану асоціюється з відновленням процесів метилування, ознакою чого є зменшення частки фосфатидилетаноламіну при зростанні частки фосфатидилхоліну в плазмі крові хворих на ХГ. Як відомо, метилування нуклеїнових кислот та білків є ключовим елементом епігенетичної регуляції активності генів та білків, в тому числі і тих, що залучені в процеси фіброгенезу [18, 19].

Нещодавно було встановлено, що активація зірчастих клітин печінки та їх перетворення у міофібробласти супроводжується виразними змінами експресії ферментів метилування [9].

Таким чином, наведені нами дані свідчать, що застосування кандесартану та ФК у пацієнтів з ХГ та супутньою артеріальною гіпертензією і ГГЦ дозволяє уповільнити прогресування фіброзу печінки.

Висновки. Шестимісячна терапія силімарином (172 - 180 мг/добу) хворих на хронічні гепатити сприяє зменшенню виразності цитолітичного синдрому та ліпопероксидації, проте не гальмує процеси печінкового фіброгенезу.

Шестимісячне застосування блокатора рецепторів ангіотензину II кандесартану (16 - 32 мг/добу) у хворих на хронічні гепатити з супутньою артеріальною гіпертензією дозволяє уповільнити прогресування фіброзу печінки, що проявляється падінням вмісту ТФР- β -1, ТІМП-1, гіалуронату в сироватці крові та зростанням активності параоксонази (на 25, 25, 13 та 9%, відповідно). Антифіброзний ефект кандесартану асоціюється зі зменшенням інтенсивності процесів ліпопероксидації, оксидативної модифікації білків та відновленням тіол-дисульфідної рівноваги.

Застосування фолієвої кислоти (5 мг/добу) протягом шести місяців дозволяє потенціювати антифіброзну активність кандесартану, що приводить до більш суттєвого зниження рівнів ТФР- β -1, ТІМП-1, гіалуронату та зростання активності параоксонази в сироватці крові (на 35, 34, 24 та 22%, відповідно). Посилення антифіброзної активності кандесартану за умов його поєднання з фоліатом асоціюється зі зниженням вмісту гомоцистеїну (на 26%), зростанням рівня вазодилатора гідроген сульфід у сироватці крові та відновленням процесів метилування.

Перспективним напрямком подальших розробок є проведення довгострокових досліджень антифіброзної активності фолієвої кислоти у пацієнтів з хронічними гепатитами і синдромом гіпергомоцистеїнемії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Визначення вмісту гідроген сульфід у сироватці крові / Н.В. Заїчко, Н.О. Пентюк, Л.О. Пентюк [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2009. – №1. – С.29 – 32.
2. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков // М: Наука, 1972. – 252 с.
3. Пентюк Н.О. Біохімічні механізми акселерації печінкового фіброгенезу за умов гіпергомоцистеїнемії у щурів / Н.О. Пентюк // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – №1. – С. 18 – 25.
4. Пентюк Н.О. Гіпергомоцистеїнемія у хворих на хронічні гепатити та цирози печінки. Зв'язок з забезпеченістю вітамінами В₆, В₉, В₁₂ та важкістю захворювання / Н.О. Пентюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – №3. – С: 171 – 176.
5. Определение фосфолипидов в биологическом материале по образованию гидрофобного комплекса с ферритиоцианатом аммония / А.А. Пентюк, В.И. Гуцол, О.А. Яковлева [и др.] // Лаб. дело. – 1987. – №6. – С: 457 – 460.
6. Angiotensin II increases mRNA levels of TGF-beta isoforms in quiescent and activated rat hepatic stellate cells / P.

- Moreno-Alvarez, M. Sosa-Garrocho, M.A. Briones-Orta [et al.] // Cell. Biol. Int. – 2010. – №34(10). – P: 969 – 978.
7. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin / R. Saller, R. Brignoli, J. Melzer [et al.] // Forsch. Komplementmed. – 2008. – №15(1). – P: 9 – 20.
 8. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins / R.L. Levine, J.A. Williams, E.R. Stadtman [et al.] // Methods Enzymol. – 1994. – №233. – P: 346 – 357.
 9. Changes in the expression of methionine adenosyltransferase genes and S-adenosylmethionine homeostasis during stellate cell activation / K. Ramani, H. Yang, J. Kuhlenkamp [et al.] // Hepatol. – 2010. – №51(3). – P: 986 – 995.
 10. Connelly P.W. Separation and quantitative recovery of mouse serum arylesterase and carboxylesterase activity / P.W. Connelly, G.F. Maguire, D.I. Draganov // J. Lipid Res. – 2004. – №45(3). – P: 561 – 566.
 11. Effect of an angiotensin-II type-1 receptor blocker, candesartan on hepatic fibrosis in chronic hepatitis C: a prospective study / M. Ueki, M. Koda, T. Shimizu [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2009. – №56(93). – P: 1100–1104.
 12. Effects of losartan on hepatic expression of nonphagocytic NADPH oxidase and fibrogenic genes in patients with chronic hepatitis C / J. Colmenero, R. Bataller, P. Sancho-Bru [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. – №297(4). – P: 726 – 734.
 13. Effects of silymarin on the resolution of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats // J.H. Tsai, J.Y. Liu, T.T. Wu [et al.] // J. Viral Hepat. – 2008. – №15(7). – P: 508 – 514.
 14. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron // H. Tsukamoto, W. Horne, S. Kamimura [et al.] // J. Clin. Invest. – 1995. – №96. – P: 620 – 630.
 15. Feh r J. Silymarin in the treatment of chronic liver diseases: past and future / J. Feh r, G. Lengyel // Orv. Hetil. – 2008. – №51. – P: 2413 – 2418.
 16. Ghiassi-Nejad Z. Advances in Anti-fibrotic Therapy / Z. Ghiassi-Nejad, S. Friedman // Expert Rev. Gastroent. Hepatol. – 2008. – №2. – P: 803 – 816.
 17. Liver fibrosis: a balance of ACEs? / F.J. Warner, J.S. Lubel, G.W. McCaughan [et al.] // Clin. Sci. (Lond.). – 2007. – №113(3). – P: 109 – 118.
 18. Mann D.A. Epigenetic regulation of hepatic stellate cell activation / D.A. Mann, J.J. Mann // Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – №23. – P: 108 – 111.
 19. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney / W. Bechtel, S. McGoohan, E.M. Zeisberg [et al.] // Nat. Med. – 2010. – №16(5). – P: 544–550.
 20. Mustafa A.K. Signaling by gasotransmitters / A.K. Mustafa, M.M. Gadalla, S.H. Snyder // Sci. Signal. – 2009. – №28(68). – P: 2 – 17.
 21. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells / M. Trappoliere, A. Caligiuri, M. Schmid [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – №50(6). – P: 1102–1111.
 22. Wang R. Hydrogen sulfide: new EDRF / R. Wang // Kidney Int. – 2009. – №7. – P: 700 – 704.

УДК 616.83-005:577.1:542.231.2:616.36-004:615-08

АНТИФИБРОЗНА АКТИВНОСТЬ СИЛИМАРИНА, КАНДЕСАРТАНА И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ

Пентюк Н.А.

Резюме. Шестимесячная терапия силимарином приводит к уменьшению цитолиза и липопероксидации, но не влияет на фиброгенез. Кандесартан у больных с сопутствующей гипертензией замедляет развитие фиброза, что сопровождается снижением сывороточных уровней ТФР-β-1, ТИМП-1, гиалуроната, повышением активности параоксоназы (на 25, 25, 13, 9%) и ассоциируется с уменьшением липопероксидации, оксидативной модификации белков, тиол-дисульфидного дисбаланса. Фолиевая кислота потенцирует активность кандесартана, что сопровождается значительным снижением ТФР-β-1, ТИМП-1, гиалуроната, повышением активности параоксоназы (на 35, 34, 24, 22%) и ассоциируется с падением уровня гомоцистеина (на 26%), повышением уровня гидроген сульфида в сыворотке крови, восстановлением процессов метилирования.

Ключевые слова: фиброз печени, кандесартан, гомоцистеин, фолат.

УДК 616.83-005:577.1:542.231.2:616.36-004:615-08

АНТИФИБРОЗНА АКТИВНІСТЬ СИЛІМАРИНУ, КАНДЕСАРТАНА ТА ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ

Пентюк Н.О.

Резюме. Шестимісячна терапія силимарином призводить до зменшення цитолізу і липопероксидації, але не впливає на фіброгенез. Кандесартан у хворих з супутньою гіпертензією уповільнює розвиток фіброзу, що супроводжується зниженням сироваткових рівнів ТФР-β-1, ТИМП-1, гіалуронату, підвищенням активності параоксонази (на 25, 25, 13, 9%) і асоціюється із зменшенням липопероксидації, оксидативної модифікації білків, тиол-дисульфідного дисбалансу. Фолієва кислота потенціює активність кандесартану, що супроводжується значним зниженням ТФР-β-1, ТИМП-1, гіалуронату, підвищенням активності параоксонази (на 35, 34, 24, 22%) і асоціюється з падінням рівня гомоцистеїну (на 26%), підвищенням рівня гідроген сульфідну в сироватці крові, відновленням процесів метилювання.

Ключові слова: фіброз печінки, кандесартан, гомоцистеїн, фолат.

UDC 616.83-005:577.1:542.231.2:616.36-004:615-08

ANTI-FIBROTIC ACTIVITY of SILYMARIN, CANDESARTAN, and FOLIC ACID in PATIENTS with CHRONIC HEPATITIS

Pentiuk N.O.

Summary. Six-month silymarin therapy leads to a decrease cytolysis and lipid peroxidation, but had no effect on liver fibrogenesis. Candesartan in patients with concomitant hypertension inhibited fibrogenesis that is accompanied by decrease in serum levels of TGF-β-1, TIMP-1, hyaluronate, increase paraoxonase activity (25, 25, 13, 9%) and is associated with reduction of lipid peroxidation, oxidative modification of

proteins, thiol-disulfide imbalance. Folic acid enhances anti-fibrotic activity of candesartan, which is accompanied by significant decrease serum TGF- β -1, TIMP-1, hyaluronate, increase paraoxonase activity (35, 34, 24, 22%) and is associated with serum homocysteine lowering (26%), increased serum hydrogen sulfide level and restoration of methylation.

Key words: liver fibrosis, candesartan, homocysteine, folate.

Стаття надійшла 16.11.2010 р.

УДК 616-053.31-001.8-085.214.2

В. І. Похилько

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З АСФІКСІЄЮ НА ОСНОВІ АНАЛІЗУ ОБСТЕЖЕННЯ НЕМОВЛЯТ ЗА ШКАЛОЮ НЕЙРОПОВЕДІНКОВОГО МОНІТОРИНГУ

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України «Розробити технології підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування ЦМВ інфекції та герпесу II типу у новонароджених від інфікованих матерів» (державний реєстраційний №V 01.05.Y000308)

Вступ. Перинатальні гіпоксичні ураження центральної нервової системи (ЦНС) займають провідне місце в структурі захворюваності та смертності серед новонароджених, а діагностика та відновлення порушень гомеостазу динамічних систем мозку являє собою одну із найбільш актуальних проблем неонатології, педіатрії, неврології [2, 5]. Тому виникає нагальна потреба в підвищенні ефективності системи раннього, а потім поетапного спостереження й лікування новонароджених, які перенесли перинатальну асфіксію. На жаль, клінічні прояви гіпоксичного ураження органів та систем можуть проявлятися в більш пізній період, коли вже відбулися морфологічні зміни, корегувати які не завжди вдається [1, 6]. На жаль, існуючі метааналізи та рандомізовані дослідження не дають чітких рекомендацій щодо лікування та реабілітації дітей, які перенесли асфіксію [4]. Використання шкали нейроповедінкового моніторингу (ШНПМ) немовлят впродовж першого місяця життя, яка надає можливість відтворювати її та кількісно оцінювати виявлені зміни різними лікарями, невілюючи суб'єктивний фактор, є досить актуальною діагностичною складовою особливо в практичній діяльності лікаря-неонатолога [7].

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність лікувального комплексу метаболічної та нейропротекторної терапії порівняно зі стандартним лікуванням у новонароджених, які перенесли асфіксію, на основі динамічної оцінки у них неврологічного статусу за шкалою нейроповедінкового моніторингу.

Об'єкт і методи дослідження. Для доведення мети було проведено рандомізоване дослідження, що включало 190 немовлят. Розподіл дітей на групи відбувся таким чином. Діти, які мали на 20-й хвилині після народження 7 та менше балів за шкалою Апгар, випадковим методом були рандомізовані та розпочинали отримувати один з двох варіантів лікування: а) стандартне лікування, б) стандартне лікування з Ліпіном та Цереброкурином®. В подальшому в кінці третьої доби життя після оцінки клінічних і параклінічних критеріїв діти були ще додатково розподілені на групи залежно від тяжкості асфіксії відповідно до наказу № 312 МОЗ України [8]. Таким чином, було сформовано 5 дослідних груп: I групу склали здорові новонароджені (n=70), II групу – новонароджені з помірною асфіксією (n=55) та III групу – новонароджені з тяжкою асфіксією, які отримували стандартне лікування (n=25), IV групу – новонароджені з помірною асфіксією (n=30) та V групу – новонароджені з тяжкою асфіксією (n=10), яким додатково до стандартної терапії призначався в комплексному лікуванні Ліпін та Цереброкурин®. Ліпін – у разовій дозі 10-15 мг/кг на добу внутрішньовенно з першого по шостий день та Цереброкурин® – у дозі 0,5 мл внутрішньом'язево на першу, третю та п'яту добу.