

УДК 582.893:615.451.16:577.127.4:615.244

О. О. Койро¹, С. Ю. Штриголь¹, Т. В. Горбач², С. І. Степанова¹¹Національний фармацевтичний університет²Харківський національний медичний університет

ЯГЛИЦЯ ЗВИЧАЙНА (*AEGORODIUM PODAGRARIA L.*) ЧИНИТЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ПОШКОДЖЕННІ ПЕЧІНКИ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ

Досліджена ефективність біологічно активних речовин та препаратів листя яглиці звичайної при ішемії/реперфузії печінки у щурів. Екстракт, білково-полісахаридний комплекс та флавоноїд трифолін чинять виразну гепатопротекторну дію, як і силібор, збільшують виживаність, нормалізують активність трансаміназ, знижують вміст TNF- α у плазмі крові. Настойка поступається їм за ефективністю. Найефективніші – екстракт листя (1 г/кг) та трифолін (50 мг/кг) – зменшують оксидативний стрес, знижують концентрацію в плазмі крові маркера апоптозу (розчинного Fas-ліганду), вміст прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 α) та підвищують рівень проти-запального (IL-4).

Ключові слова: яглиця звичайна, фітопрепарати, флавоноїд, гепатопротектори, щури.

ВСТУП

Ішемія/реперфузія (І/Р) печінки є однією з основних причин пошкодження печінки після операції, трансплантації, резекції та викликає печінкову недостатність [11]. Порушення мікроциркуляції при І/Р печінки призводить до феномену *no-reflow*, запальної відповіді та супроводжується генерацією активних форм кисню, головним джерелом продукції яких є ксантиноксидаза, мітохондрії, купферовські клітини та активовані нейтрофіли. Останні, крім того, збільшують продукцію прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1) [5]. Важливу роль у механізмі оксидативного стресу має перехід ксантиндегідрогенази в ксантиноксидазну форму протягом ішемічного періоду зі зміною субстратної специфічності ферменту з НАДФ на кисень, що супроводжується утворенням супероксид-аніону – потужного індуктору апоптозу. Постішемічний оксидативний стрес може підвищувати експресію генів TNF- α , індукцйбельної синтази оксиду азоту (iNOS), молекул адгезії [9]. Припускають, що він є вирішальним фактором, який зумовлює активацію проапоптотичної кінази Bid та каспази-8. Інактивація вільних радикалів – один із можливих механізмів реалізації гепатопротек-

торної та антиапоптотичної дії. Застосування антиоксидантів сприятливо впливає на перебіг І/Р, оскільки вони послаблюють прозапальну експресію генів шляхом інгібування NF- κ B та активуючого протеїну-1, завдяки чому перешкоджають загибелі клітин [5, 9, 11]. Перспективним є пошук політропних препаратів, які одночасно впливатимуть на кілька ланок патогенезу при І/Р печінки. Привертають увагу препарати яглиці звичайної (ЯЗ, *Aegopodium podagraria L.*), які завдяки багатокомпонентному складу мають широкий спектр метаболічних ефектів, вони чинять сприятливий вплив на обмін сечової кислоти та глюкози, виявляють нефропротекторні та протизапальні властивості [1-3].

Мета роботи – з'ясувати вплив біологічно активних речовин (БАР) та препаратів ЯЗ на перебіг І/Р печінки у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на щурах-самцях масою 180–200 г відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001).

Тварини були розділені на такі групи: псевдоперовані (контроль); модельна патологія (МП); щури, які отримували екстракт (200 мг/кг та 1 г/кг), позбавлену спирту настойку (1 та 5 мл/кг), білково-полісахаридний комплекс (БПСК; 200 мг/кг)

листя ЯЗ, притаманний їй флавоноїд трифолін (3-О-β-D-галактозид кемпферолу; 50 мг/кг) та препарат порівняння силібор (200 мг/кг).

Тварини протягом тижня внутрішньошлунково один раз на добу одержували препарати, востаннє за 40-50 хв до ішемії. Щури груп контролю та МП отримували еквівалентну кількість питної води. Після 12 годин голодування у тварин під барбаміловим наркозом (100 мг/кг) проводили серединну лапоротомію та спричиняли гостру субтотальну ішемію печінки шляхом накладання кліпси на судинну ніжку печінки з холедохом. Після 30 хв ішемії відновлювали кровообіг та пошарово ушивали черевну порожнину. Щурам групи контролю виконували тільки лапоротомію (псевдооперація). Через 24 години після реперфузії під барбітуровим наркозом тварин виводили з досліду, збирали кров та отримували плазму. В плазмі крові визначали активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ) за допомогою стандартних наборів реактивів (Філісіт-Діагностика, Україна), вміст цитокінів – інтерлейкіну-1α (IL-1α), інтерлейкіну-4 (IL-4), фактору некрозу пухлин-α (TNF-α), розчинного Fas-ліганду (sFasL) (Bender Medsystems, США), 8-ізопростану (US Biological, США) імуноферментним методом, концентрацію молекул середньої маси (МСМ), розраховували коефіцієнт де Рітиса та співвідношення між цитокінами з проти- та прозапальною активністю.

Статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали за U-критерієм Манна-Уїтні, зв'язок між окремими показниками – за допомогою кореляційного аналізу. Для оцінки

значущості змін виживаності використовували критерій φ (кутове перетворення Фішера). Відмінності вважали статистично достовірними при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати даного дослідження демонструють істотне зменшення пошкодження печінки, викликаного I/P, яке супроводжувалося зниженням летальності на тлі профілактичного застосування препаратів ЯЗ. Виживаність у групі МП становила 27,8 % (табл. 1). Всі препарати підвищували цей показник, але найефективнішими серед них були трифолін (100 %, p<0,005), екстракт у дозі 1 г/кг (85,7 %, p<0,05) та БПСК (85,7 %, p<0,05).

Достовірне збільшення активності АЛТ та АСТ у 2,3 та 1,4 разу відповідно в щурів групи МП та зниження коефіцієнта де Рітиса до 1,06±0,15 проти 1,74±0,16 у псевдооперованих щурів переконливо свідчить про тяжке пошкодження печінки, яке супроводжується цитолізом (табл. 1). Настойка (5 мл/кг), екстракт (1 г/кг), БПСК (200 мг/кг), трифолін (50 мг/кг), як і силібор (200 мг/кг), ефективно стримували цитоліз. Зниження ферментемії та нормалізація коефіцієнту де Рітиса – прогностично сприятлива ознака перебігу патологічного процесу. Найефективнішими були екстракт у дозі 1 г/кг, БПСК та трифолін. Настойка в обох дозах та екстракт в дозі 200 мг/кг поступалися їм за впливом на виживаність та антицитолітичною активністю.

Вміст TNF-α у плазмі крові тварин групи МП складав 37,5±1,6 пг/мл, що у 7,3 разу більше, ніж у псевдооперованих щурів (5,12±0,62 пг/мл;

Таблиця 1

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ТА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ІЗ ШЕМІЄЮ/РЕПЕРФУЗІЄЮ ПЕЧІНКИ, М±М (N=5÷6)

Група тварин	Показники				
	Виживаність, %	АЛТ, мМ/(год·л)	АСТ, мМ/(год·л)	Коефіцієнт де Рітиса	TNF-α, пг/мл
Контроль	100	0,81±0,10	1,33±0,07	1,74±0,16	5,1±0,6
Модельна патологія (I/P)	27,8	1,86±0,27**	1,87±0,20*	1,06±0,15*	37,5±1,6*
I/P+настойка, 1 мл/кг	50,0	1,37±0,24	1,32±0,19	1,01±0,10***	25,2±6,3*
I/P+настойка, 5 мл/кг	60,0	0,88±0,12#	1,27±0,12#	1,50±0,11	16,6±3,4***#
I/P+екстракт, 200 мг/кг	54,5	1,28±0,26	1,53±0,09	1,33±0,14	16,7±1,5***^
I/P+екстракт, 1 г/кг	85,7#	0,89±0,13#	1,32±0,09#	1,59±0,20	7,1±0,7***
IP+БПСК, 200 мг/кг	85,7#	0,84±0,09##	1,35±0,10#	1,63±0,10#	21,5±2,6***^^
I/P+трифолін, 50 мг/кг	100###	0,96±0,18#	1,38±0,11	1,62±0,21#	10,2±1,4###
I/P+силібор, 200 мг/кг	66,7	0,96±0,08*	1,37±0,08*	1,43±0,04	9,9±1,2**

Примітки. Достовірні відмінності відносно контролю – * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,005); відносно МП – # (p<0,05), ## (p<0,01), ### (p<0,005); відносно силібору – ^ (p<0,05), ^^ (p<0,01), ^^ (p<0,005). TNF-α – фактор некрозу пухлин-α.

$p < 0,05$). Усі досліджувані препарати ЯЗ достовірно знижували його концентрацію, проте найефективнішими були екстракт у більшій дозі ($7,1 \pm 0,7$ пг/мл; $p < 0,05$) та трифолін ($10,2 \pm 1,4$ пг/мл; $p < 0,05$), які діяли на рівні референс-препарату ($9,9 \pm 1,2$ пг/мл; $p < 0,05$) (табл. 1).

За інтегральним показником ефективності, який включає в себе зниження летальності, нормалізацію активності АЛТ, АСТ, коефіцієнта де Рітиса та рівня TNF- α у плазмі, для поглибленого вивчення обрані екстракт ЯЗ у дозі 1 г/кг та трифолін у дозі 50 мг/кг. Концентрація IL-1 α у плазмі щурів групи МП підвищилась у 2,8 разу порівняно з показником псевдооперованих щурів ($p < 0,05$). На тлі екстракту та трифоліну цей показник зростав лише в 1,4 разу та 1,9 разу відповідно ($p < 0,05$). Вміст IL-4 у плазмі щурів групи МП визначити не вдалося, оскільки він був надто низький та виходив за межі аналітичної чутливості методу. На тлі екстракту ЯЗ його концентрація в плазмі була достовірно вища, ніж у псевдооперованих тварин, на тлі трифоліну – не відрізнялася від нього (табл. 2).

TNF- α – добре відомий медіатор при I/P печінки, який не лише відіграє центральну роль у пошкодженні гепатоцитів, а й стимулює їхню проліферацію та регенерацію печінки [10]. Прозапальний цитокін IL-1 α активується TNF- α , синергічно взаємодіє з ним та сприяє запаленню. Екстракт листя ЯЗ нормалізував співвідношення IL-1 α /IL-4 і TNF- α /IL-4 та виявляв переваги над трифоліном. Коефіцієнт IL-1 α /IL-4 дорівнював $2,56 \pm 0,24$ на тлі екстракту, $8,26 \pm 1,49$ на тлі трифоліну проти $3,12 \pm 0,67$ у псевдооперованих тварин. Коефіцієнт TNF- α /IL-4 становив $0,47 \pm 0,06$, $1,90 \pm 0,32$ та $0,60 \pm 0,14$ відповідно. Суттєве зменшення коефіцієнтів, які віддзеркалюють співвідношення цитокінів із прозапальною та протизапальною активністю, може свідчити про зменшення запальної реакції.

Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між вмістом TNF- α та IL-1 α в плазмі крові нелікованих тварин ($+0,9$; $p < 0,05$). Він зберігається і на тлі застосування екстракту яглиці ($+0,9$; $p < 0,05$), але не в групі трифоліну ($+0,3$; $p > 0,05$) та контролю ($+0,2$; $p > 0,05$). IL-4, навпаки, приводить до зменшення патологічного запалення, бо пригнічує активність макрофагів і процес біосинтезу ними цитокінів, таких як IL-1, TNF- α , IL-6. Наші дослідження показали, що рівень IL-4 в плазмі має від'ємну кореляцію з IL-1 α у псевдооперованих щурів ($-1,0$; $p < 0,05$) та на тлі трифоліну ($-1,0$; $p < 0,05$), але під впливом екстракту ($-0,3$; $p > 0,05$). Ці дані можуть свідчити про те, що екстракт листя ЯЗ та трифолін мають різні механізми гепатозахисної дії при I/P печінки. Значне зростання концентрації TNF- α , IL-1 α у плазмі тварин групи МП та падіння рівня IL-4 свідчить про активний запальний процес. Сприятливий вплив препаратів ЯЗ, трифоліну та силібору на перебіг патологічного процесу підтверджується зменшенням вмісту в плазмі розчинного TNF- α .

Оскільки постішемичний оксидативний стрес є одним із провідних чинників, який запускає каскад реакцій, що врешті-решт призводять до загибелі клітин, пригнічення генерації активних форм кисню є дієвим способом їх захисту від ушкодження та одним із механізмів дії гепатопротекторних засобів. Ефективність екстракту ЯЗ та трифоліну у протидії пошкодженню паренхіми печінки активними формами кисню підтверджується значно нижчим вмістом в крові 8-ізопростану – індикатора рівня оксидативного стресу. На тлі екстракту зареєстровано зниження вмісту 8-ізопростану в плазмі щурів до $5,11 \pm 0,39$ нг/мл проти $30,28 \pm 0,70$ нг/мл у тварин групи МП ($p < 0,01$). Трифолін також достовірно зменшував його концентрацію до $15,59 \pm 0,56$ нг/мл ($p < 0,01$), проте поступався за ефективністю екстракту.

Таблиця 2

**ВПЛИВ ТРИФОЛІНУ ТА ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ
НА ВМІСТ ЦИТОКІНІВ, МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ, ЕНДОГЕННОЇ
ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ
В ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ІЗ ІШЕМІЄЮ/РЕПЕРФУЗІЄЮ ПЕЧІНКИ, М \pm М (N=5÷6)**

Група тварин	IL-1 α , нг/мл	IL-4, нг/мл	sFasL, нг/мл	MCM, у.о.	8-ізопростан, нг/мл
Контроль	$26,5 \pm 2,4$	$9,1 \pm 0,9$	$0,80 \pm 0,10$	$0,10 \pm 0,010$	н/в
Моделльна патологія (I/P)	$73,6 \pm 3,1^*$	н/в	$24,50 \pm 1,44^*$	$0,41 \pm 0,030$	$30,3 \pm 0,7^*$
I/P+екстракт, 1 г/кг	$36,1 \pm 2,1^{**}$	$14,3 \pm 0,7^{***}$	$9,97 \pm 0,47^{***}$	$0,11 \pm 0,004$	$5,1 \pm 0,4^{***}$
I/P+трифолін, 50 мг/кг	$49,3 \pm 1,9^{***}$	$6,5 \pm 0,8^{**}$	$16,35 \pm 1,49^{***}$	$0,28 \pm 0,010$	$15,6 \pm 0,6^{***}$

Примітки. Достовірні відмінності відносно контролю – * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$); відносно МП – # ($p < 0,05$), ## ($p < 0,01$). Н/в – не визначено, IL-1 α – інтерлейкін-1 α , IL-4 – інтерлейкін-4, sFasL – розчинний Fas-ліганд, MCM – молекули середньої маси.

У плазмі псевдооперованих щурів вміст 8-ізопростану визначити не вдалося, оскільки він виявився надто низьким та вийшов за межі чутливості методу (табл. 2). Концентрація МСМ, яка є маркером ендогенної інтоксикації, також істотно знижувалася у лікованих тварин. В групі МП вміст МСМ в плазмі крові дорівнював $0,41 \pm 0,03$ у. о. ($p < 0,05$), тимчасом як на тлі екстракту він достовірно не відрізнявся від показника псевдооперованих тварин ($0,11 \pm 0,004$ у.о. та $0,10 \pm 0,01$ у. о. відповідно). В групі трифоліну цей показник становив $0,28 \pm 0,01$ у. о.

Апоптоз є провідним механізмом загибелі клітин печінки при І/Р та може індукуватися через різні пускові механізми та їхню комбінацію [9]. В дослідях на TNF-R1^{-/-}, Fas^{-/-} та FasL^{-/-} нокаутних мишах та за умови блокади синтезу TNF- α пентоксифіліном встановлено, що посередником гепатоцелюлярного апоптозу при І/Р печінки є переважно TNF- α [13]. Іншими авторами було доведено, що блокада Fas/Fas-ліганду в щурів також пригнічує апоптоз гепатоцитів при І/Р печінки [6]. Слід зазначити, що sFasL менш активний, ніж мембранозв'язаний, і не викликає тримеризацію рецепторів та утворення сигнального комплексу, не індукуює загибель клітини, проте він є маркером Fas-індукованого апоптозу.

У щурів групи МП рівень sFasL був підвищений у 30 разів та становив $24,50 \pm 1,44$ нг/мл проти $0,8 \pm 0,08$ нг/мл у псевдооперованих тварин ($p < 0,05$). На тлі екстракту листя ЯЗ було зареєстровано значне зниження його вмісту до $9,97 \pm 0,47$ нг/мл порівняно з МП ($p < 0,01$). Трифолін також сприяв зниженню концентрації sFasL в плазмі ($16,35 \pm 1,49$ нг/мл; $p < 0,05$), проте в досліджуваній дозі поступався за ефективністю екстракту (див. табл. 2). Зростання концентрації TNF- α та sFasL у плазмі щурів групи МП свідчить про те, що загибель клітин печінки йде кількома сигнальними шляхами, а саме через активацію TNF- та Fas-рецепторів. Екстракт ЯЗ знижує вміст як TNF- α , так і sFasL, його захисна дія може бути пов'язана зі впливом на різні шляхи індукції пошкодження клітин. Трифолін підвищує виживаність щурів, знижує цитоліз та сприяє нормалізації вмісту TNF- α , IL-1 α , IL-4, проте менш ефективно, ніж екстракт листя ЯЗ впливає на вміст sFasL в плазмі. Можливо, це пов'язано з відсутністю безпосереднього впливу на Fas-індукований апоптоз, а зменшення концентрації sFasL зумовлено меншим ступенем пошкодження клітин, опосередкованим активацією системи антиоксидантного захисту та пригніченням запальної відповіді. Екстракт де-

монструє переваги над трифоліном за більшістю показників. Це може бути пов'язано з його багатокомпонентним складом, завдяки чому відмінні за будовою та біологічною активністю БАР впливають на різні ланки патогенезу та зумовлюють потенціювання дії одне одного, або бути наслідком дозозалежності дії трифоліну, яку не вивчали. Ймовірно, що ефективність екстракту ЯЗ зумовлена вмістом достатньої кількості антиоксидантів поліфенольної природи, переважно гідроксикоричних кислот, серед яких домінує хлорогенова. Показано, що хлорогенова кислота при І/Р печінки послаблює підвищення сироваткового рівня TNF- α , експресію мРНК та білків iNOS та циклооксигенази-2 [15], ферулова кислота впливає на окиснювальне пошкодження та JNK-опосередкований апоптотичний сигнальний шлях [7].

Захисний ефект трифоліну при пошкодженні печінки, спричиненому І/Р, може бути зумовлений низкою механізмів. Флавоноїди протидіють пошкодженню печінки при І/Р, адже вони не тільки здатні перешкоджати оксидативному стресу шляхом пригнічення вільнорадикальних ланцюгових реакцій, інгібування ксантиноксидази, НАДФ-оксидази, а й завдяки здатності індукувати експресію ендогенних антиоксидантів. Їм притаманні протизапальна та антиагрегантна дія [12]. Наприклад, при І/Р печінки рутин пригнічує експресію iNOS, збільшує експресію ендотеліальної синтази оксиду азоту та таким чином протидіє апоптозу [14]. Астильбін знижує експресію білків TNF- α та мРНК цих генів у печінці, підвищує експресію протизапального цитокіну IL-10 [4]. Байкалін також чинить гепатопротекторну дію та протидіє апоптозу, він інгібує NF- κ B, протидіє зростанню експресії білків iNOS, TNF- α , TRAP1, обмежує розбухання мітохондрій та активацію каспази-3 та каспази-8, підвищує експресію мРНК гемоксигенази-1 [8].

У попередніх дослідях нами встановлена здатність екстракту листя ЯЗ та трифоліну інгібувати ксантиноксидазу у мишей [1]. Ймовірно, це може бути одним із механізмів, які обумовлюють цитопротекторний ефект БАР та препаратів ЯЗ. Можна припустити, що їх гепатозахисна дія при І/Р печінки (у тому числі) реалізується за рахунок механізмів, подібних до таких в алопуринолу [5, 9]. Внутрішньоочеревинне застосування останнього у високих дозах (50 мг/кг) до моделювання ураження печінки у щурів показало його захисну роль. Це може бути одним із можливих механізмів цитопротекторного ефекту БАР та препаратів ЯЗ, що виявлено і на моделях ушкодження нирок із різним патогенезом [3].

ВИСНОВКИ

Отримані дані демонструють ефективність застосування екстракту листя яглиці звичайної та трифоліну при ішемічно-реперфузійному пошкодженні печінки та свідчать, що ця рослина володіє потужними гепатопротекторними властивостями. Екстракт та трифолін протидіють цитолізу, зменшують оксидативний стрес, нормалізують концентрацію TNF- α , IL-1 α , IL-4, sFasL. Необхідні подальші поглиблені дослідження, які дозволять зрозуміти більш тонкі механізми реалізації гепатозахисної дії цих препаратів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Койро О. О. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) та 3-о-галактозиду кемпферолу на обмін сечової кислоти у мишей в нормі та за гіперурикемії / О. О. Койро, С. Ю Штриголь // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 3(28). – С. 47-52.
2. Товчига О. В. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) на метаболічні процеси в мишей із алоксановим цукровим діабетом / О. В. Товчига // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 5. – С. 73-78.
3. Товчига О. В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О. В. Товчига. – Х., 2009. – 21 с.
4. Effects of astilbin on the expression of TNF alpha and IL-10 in liver warm ischemia-reperfusion injury / R. K. Lin, C. H. Zhang, N. Mu [et al.] // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. – 2010. – Vol. 18(6). – P. 463-466.
5. Jaeschke H. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species / H. Jaeschke, B.L. Woolbright // *Transplant Rev (Orlando)*. 2012. – Vol. 26(2). – P. 103-114.
6. Nakajima H. Blockade of the Fas / Fas ligand interaction suppresses hepatocyte apoptosis in ischemia-reperfusion rat liver / H. Nakajima, N. Mizuta, I. Fujiwara [et al.] // *Apoptosis*. – 2008. – Vol. 13(8). – P. 1013-1021.
7. Kim H.Y. Ferulic acid attenuates ischemia/reperfusion-induced hepatocyte apoptosis via inhibition of JNK activation / H. Y. Kim, S. M. Lee // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2012. – Vol. 45. – P. 708-715.
8. Kim S.J. Protective effects of baicalin against ischemia/reperfusion injury in rat liver / S. J. Kim, Y. J. Moon, S. M. Lee // *J. Nat. Prod.* – 2010. – Vol. 73(12). – P. 2003-2008.
9. Malhi H. Apoptosis and necrosis in the liver: a tale of two deaths / H. Malhi, G. J. Gores, J.J. Lemasters // *J. Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – P. S31-S44.
10. Teoh N. Dual role of tumor necrosis factor in hepatic ischemia-reperfusion injury: studies in tumornecrosis factor- α gene knockout mice / N. Teoh, J. Field, J. Sutton [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39(2). – P. 412-421.
11. Teoh N. C. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection / N. C. Teoh, G. C. Farrell // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 891-902.
12. Masoumeh Akhlaghi. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury / Masoumeh Akhlaghi, Brian Bandy // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2009. – Vol. 46. – P. 309-317.
13. Rüdiger H. A. Tumor necrosis factor alpha, but not Fas, mediates hepatocellular apoptosis in the murine ischemic liver / H. A. Rüdiger, P. A. Clavien // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122(1). – P. 202-210.
14. Rutin in rat liver ischemia/reperfusion injury: effect on DDAH/NOS pathway / R. Lanteri, R. Acquaviva, C. Di Giacomo, V. Sorrenti [et al.] // *Microsurgery*. – 2007. – Vol. 27(4). – P. 245-251.
15. Yun N. Protective effects of chlorogenic acid against ischemia/reperfusion injury in rat liver: molecular evidence of its antioxidant and antiinflammatory properties / N. Yun, J. W. Kang, S. M. Lee // *J. Nutr. Biochem.* – 2012. – Vol. 23(10). – P. 1249-1255.

УДК 582.893:615.451.16:577.127.4:615.244

О. О. Койро, С. Ю. Штрыголь Т. В. Горбач, С. И. Степанова

**СНЫТЬ ОБЫКНОВЕННАЯ (*AEGOPODIUM PODAGRARIA L.*) ОКАЗЫВАЕТ
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ**

Исследована эффективность биологически активных веществ и препаратов листьев сныти обыкновенной при ишемии/реперфузии печени у крыс. Экстракт, белково-полисахаридный комплекс и флавоноид трифолин оказывают выраженное гепатопротекторное действие, как и силибор, увеличивают выживаемость, нормализуют активность трансаминаз, снижают содержание TNF- α в плазме крови. Настойка уступает им по эффективности. Эффективные экстракт листьев (1 г/кг) и трифолин (50 мг/кг) уменьшают оксидативный стресс, снижают концентрацию в плазме крови маркеров апоптоза, содержание провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 α) и повышают уровень противовоспалительного (IL-4).

Ключевые слова: сныть обыкновенная, фитопрепараты, флавоноид, гепатопротекторные средства, крысы.

UDC 582.893:615.451.16:577.127.4:615.244

O. O. Koyro, S. Yu. Shtrygol, T. V. Gorbach, S. I. Stepanova

**GOUTWEED (*AEGOPODIUM PODAGRARIA L.*) EXERTS HEPATOPROTECTIVE
EFFECT ON ISCHEMIA/REPERFUSION-INDUCED LIVER INJURY IN RATS**

The influence of goutweed leaves pharmacological medicines and its biologically active substances on the course of liver ischemic-reperfusion injury in rats was carried out. The goutweed leaves extract, protein-polysaccharide complex and flavonoid trifolin have attenuated liver injury. They prevented lethality, counteracted cytolysis, normalized TNF- α plasma level as well as reference drug silibor. The goutweed tincture showed less hepatoprotective effect. The extract (1 g/kg) and trifolin (50 mg/kg) not only improved survival rate, normalized plasma aminotransferase activity and IL-4 level, but prevented increase of TNF- α , IL-1 α , and 8-isoprostane plasma concentration. The extract (1 g/kg) showed significant effect comparing to trifolin (50 mg/kg) on the soluble Fas-ligand content.

Key words: goutweed, phytopreparations, flavonoids, hepatoprotective agents, rats.

Адреса для листування:
61168 м. Харків, вул. Мельникова, 12
Кафедра фармакології НФаУ
Тел. (057) 706-30-69

Надійшла до редакції:
16.05.2013