



УДК 615.07:615.015:616.98

В. Л. Васюк

ПОРІВНЯЛЬНА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА, АНТИДИСБІОТИЧНА І ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФЛАВАНОВМІСНИХ ЗАСОБІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 615.07:615.015:616.98

В. Л. Васюк

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ, АНТИДИСБИОТИЧЕСКАЯ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛАВАНСОДЕРЖАЩИХ СРЕДСТВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Цель работы — исследовать гепатопротекторную активность двух новых антидисбиотических средств — леквина и лекасила при токсическом гепатите.

Все три препарата (квертулин, леквин и лекасил) снижали в сыворотке крови уровень печеночных маркеров, т. е. оказывали гепатопротекторное действие, и степень дисбиоза, причем лекасил в большей степени. Содержание триглицеридов и холестерина в печени и сыворотке крови снижал в большей степени леквин.

Таким образом, новые антидисбиотические средства леквин и лекасил оказывают гепатопротекторное действие, превосходя препарат сравнения квертулин.

Ключевые слова: гепатит, дисбиоз, антидисбиотические средства, гепатопротекторы.

UDC 615.07:615.015:616.98

V. L. Vasyuk

THE COMPARATIVE HEPATOPROTECTIVE, ANTIDYSBIOTIC AND HYPOLIPIDEMIA EFFECTS OF FLAVANS MEANS WITH AT EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Aim: To investigate hepatoprotectors activity of two new antidysbiotic means lequin and lekasil at toxic hepatitis.

Materials and methods. The hepatitis was reproduced by introduction of hydrazine sulfate on 8th, 9th and 10th days of the experiment. The 3 means were used at 1st day of the experiment in dose 300 mg/kg during 14 days. Quertulyн (quercetin + inulin + Ca citrate), lequin (lecithin + quertulyн) and lecasil (lecithin + oil cake of Silybum maranum + citrate Ca) were used. The liver markers (bilirubin, ALT, alkaline phosphatase) and activity of urease and lysozyme were determined in serum. The level of triglyceride and cholesterol were determined in the liver and serum.

Results: All three preparations lower the levels of liver markers, so rendering hepatoprotective action and degree of dysbiosis, lecasil to greater extent. Level of triglycerides and cholesterol in the liver and blood serum were lowered by lecasil to greater extent.

Conclusion: The new antidysbiotic means lequin and lecasil have hepatoprotective action better than quertulyн.

Key words: hepatitis, dysbiosis, antidysbiosis means, hepatoprotectors.

Одна з найважливіших функцій печінки — антимікробна [1], яка полягає в тому, що вона є бар'єром на шляху кишкових мікробів та їх токсинів до системного кровообігу. За умов гепатиту, незалежно від його

етіологічного фактора, відбувається порушення антимікробної функції печінки, що призводить до бактеріємії, ендотоксинемії та системного запалення [2]. Цей стан визначають як дисбіоз [3], що відрізняється від дисбактеріозу, при якому спостерігається лише

зміна видового складу ендогенних бактерій.

У свою чергу, дисбіоз, зокрема його головний токсичний фактор — кишковий ендотоксин (ліпополісахарид), негативно впливає на стан печінки, провокуючи в ній розвиток гепатиту [4]. Тому важливо при

© В. Л. Васюк, 2017



Характеристика антидисбіотичних гепатопротекторів

Препарат	Склад	Нормативна документація
Квертулін	Кверцетин, інулін, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-13903778-040:2012
Леквін	Лецитин, кверцетин, інулін, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-37420386-003:2016
Лекасил	Лецитин, макуха розторопші, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-37420386-005:2017

Примітка. Розробники квертуліну — ДУ «Інститут стоматології НАМН України», НВА «Одеська біотехнологія». Розробники леквіну та лекасилу — ТОВ «Біохімітех», ДУ «Інститут стоматології НАМН України», НВА «Одеська біотехнологія».

лікуванні гепатитів використовувати гепатопротектори не тільки з антиоксидантною або метаболічною дією, але й з антидисбіотичними властивостями для зменшення ступеня дисбіозу та захисту паренхіми печінки від патогенної дії кишкового ендотоксину [5].

Лікувально-профілактичний засіб, який сполучає у собі гепатопротекторні й антидисбіотичні властивості, був розроблений у лабораторії професора А. П. Левицького (Одеса) й отримав назву «Квертулін» [6]. До складу квертуліну входять біофлавоноїд кверцетин, який за своїми антиоксидантними властивостями перевищує всі інші флавоноїди [7], пребіотик інулін (поліфруктозид з коріння цикорію) [8] та цитрат кальцію, який містить легкозасвоюваний кальцій [9]. Промисловий випуск квертуліну здійснений НВА «Одеська біотехнологія» препарат він пройшов досить широку експериментальну та клінічну апробацію [10–12].

Останнім часом у лабораторії професора А. П. Левицького розроблено два нових антидисбіотичних гепатопротектори — леквін і лекасил, склад яких наведено у табл. 1. Дані табл. 1 засвідчують, що леквін, на відміну від квертуліну, містить відомий гепатопротектор лецитин, але не соєвий (як в есенціалі або ліпостабілі), а соняшниковий (вітчизняний препарат). Застосування лецитину зумовлено не тільки бажанням підсилити мембранопротекторну властивість квертуліну, але й сприяти його кращому всмоктуванню в кишечнику.

Лекасил відрізняється від квертуліну і леквіну тим, що замість кверцетину містить флаволігнани розторопші, які вже давно використовуються як ге-

патопротектори у складі препаратів карсил, гепабене, силібор, силімарин [10]. Особливість лекасилу в тому, що його складовою частиною є макуха з насіння розторопші, яка містить повний комплект флаволігнанів цієї рослини (силідіанін, силікринин, силібін), що не тільки розширює його терапевтичні властивості, але й значно здешевлює виробництво засобу, бо виключає дуже дорогі процеси виділення цих сполук у чистому вигляді. Включення лецитину соняшникового до складу лекасилу також сприяє всмоктуванню в кишечнику флаволігнанів.

Мета — визначити порівняльну гепатопротекторну, антидисбіотичну і гіполіпідемічну ефективність флавановмісних препаратів у щурів з токсичним гепатитом.

Матеріали та методи дослідження

У роботі були використані три гепатопротектори (див. табл. 1) виробництва НВА «Одеська біотехнологія» у вигляді порошку. Досліди проведено на 35 білих щурах лінії Вістар (самиці 7 міс., жива маса (216 ± 12) г), яких було поділено на п'ять рівних груп: 1-ша — інтактні, 2-га, 3-тя, 4-та і 5-та — з експериментальним токсичним гепатитом, який відтворювали

за допомогою гідразину сульфату (по 50 мг/кг на 8, 9 і 10-й дні досліду внутрішньоочеревинно на 0,9 % розчині NaCl). Щури 3-ї групи отримували квертулін (препарат порівняння), 4-ї — леквін, 5-ї — лекасил. Усі препарати вводили *per os* дозою 300 мг/кг з першого до 14-го дня досліду. Додаткова доза препарату для 7 щурів (тобто 400 мг) змішувалася з 2 г пшеничного борошна і згодовувалася щурам вранці натщесерце.

Евтаназію тварин здійснювали на 15-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця.

Виділяли частину печінки й отримували сироватку крові, яку зберігали до біохімічного дослідження при температурі -30°C . У сироватці крові визначали рівень печінкових маркерів [13]: вміст загального білірубіну, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і лужної фосфатази (ЛФ), а також активність уреазы та лізоциму [14] — і за їх відносними активностями розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [15].

У гомогенаті печінки та сироватці крові визначали вміст тригліцеридів і загального холестерину ферментативними методами [16].



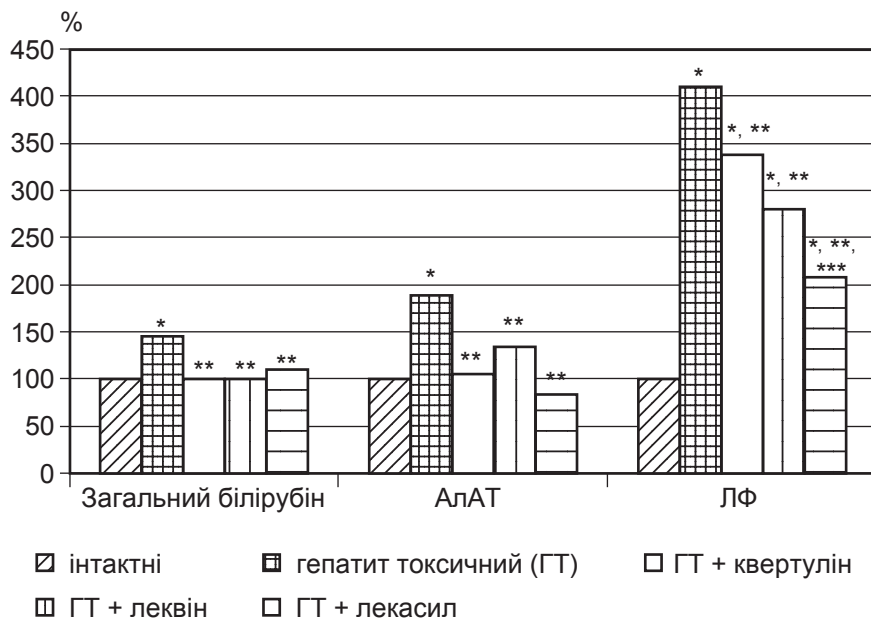


Рис. 1. Вплив антидисбіотичних засобів на рівень печінкових маркерів у сироватці крові щурів з експериментальним токсичним гепатитом. На рис. 1, 2: * — $p < 0,05$ порівняно з групою «інтактні»; ** — $p < 0,05$ порівняно з групою «ГТ»; *** — $p < 0,05$ порівняно з групою «ГТ + квертулін»

Результати досліджень надавали стандартній статистичній обробці [17].

Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 1 подано результати визначення у сироватці крові печінкових маркерів (загального білірубину, АлАТ і ЛФ). Як видно із цих даних, рівень маркерів достовірно збільшується за умов гепатиту (білірубін — на 40 %, АлАТ — на 85 %, ЛФ — на 310 %). Введення гепатопротекторів достовірно (практично до рівня в інтактних тварин) знижує рівень білірубину (квертулін — на 48 %, леквін — на 48 %, лекасил — на 38 %) і АлАТ (квертулін — на 45 %, леквін — на 15 %, лекасил — на 45,5 %), причому більшою мірою препарат квертулін. Активність ЛФ у сироватці крові достовірно знижують лише леквін і лекасил, причому останній за своєю дією суттєво перевищує квертулін (квертулін — на 60 %, леквін — на 155 %, лекасил — на 180 %).

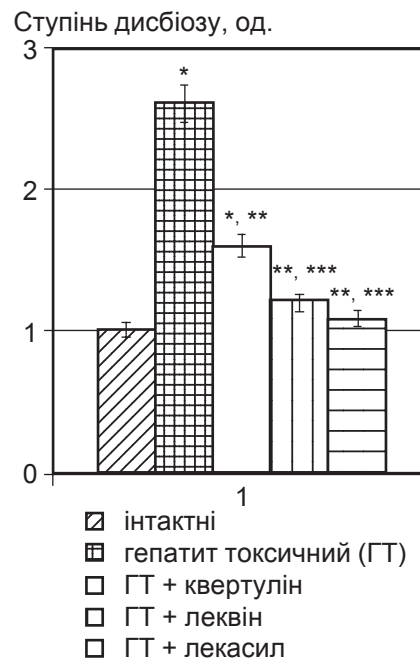


Рис. 2. Вплив антидисбіотичних засобів на ступінь дисбіозу у сироватці крові щурів з експериментальним токсичним гепатитом

На рис. 2 подано результати визначення ступеня дисбіозу в сироватці крові. Простежується, що у щурів з гепатитом цей показник зростає у 2,6 разу. Усі три гепатопротектори достовірно знижують ступінь дисбіозу (тобто мають антидисбіотичну дію), однак нові препарати (леквін і особливо лекасил) значно краще, ніж квертулін. Так, квертулін знижує сту-

пень дисбіозу на 42 %, леквін — на 56 %, лекасил — на 60 %.

У табл. 2 показано результати визначення вмісту тригліцеридів і загального холестерину в гомогенаті печінки щурів. Очевидним є, що за умов гепатиту достовірно зростає вміст ліпідів (тригліцеридів — на 45 %, холестерину — на 32 %) у печінці (можливо, за рахунок пригнічення їх окиснен-

Таблиця 2
Вплив антидисбіотичних засобів на вміст тригліцеридів і холестерину у печінці щурів з експериментальним токсичним гепатитом, ммоль/кг, $M \pm m$, $n=7$ у всіх групах

Група	Тригліцериди	Холестерин
1-ша — інтактні	$8,0 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,2$
2-га — гепатит токсичний (ГТ)	$11,6 \pm 0,3$ $p < 0,01$	$8,7 \pm 0,3$ $p < 0,01$
3-тя — ГТ + квертулін	$11,1 \pm 0,5$ $p < 0,05$; $p_1 > 0,3$	$6,5 \pm 0,3$ $p > 0,5$; $p_1 < 0,01$
4-та — ГТ + леквін	$8,4 \pm 0,5$ $p > 0,3$; $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$	$5,9 \pm 0,4$ $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$
5-та — ГТ + лекасил	$10,6 \pm 0,6$ $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,3$	$7,1 \pm 0,4$ $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$

Примітка. У табл. 2 і 3: p — порівняно з 1-ю групою; p_1 — порівняно з 2-ю групою; p_2 — порівняно з 3-ю групою.



Таблиця 3

Вплив антидисбіотичних засобів на рівень ліпідів у сироватці крові щурів з експериментальним токсичним гепатитом, ммоль/кг, $M \pm m$, $n=7$ в усіх групах

Група	Тригліцериди	Холестерин
1-ша — інтактні	0,49±0,10	1,12±0,05
2-га — гепатит токсичний (ГТ)	1,27±0,21 $p < 0,01$	1,62±0,14 $p < 0,05$
3-тя — ГТ + квертулін	1,12±0,05 $p < 0,01$; $p_1 > 0,3$	1,42±0,11 $p < 0,05$; $p_1 > 0,1$
4-та — ГТ + леквін	0,53±0,08 $p > 0,5$; $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$	1,13±0,08 $p > 0,8$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$
5-та — ГТ + лекасил	0,67±0,04 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$	1,39±0,10 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,5$

ня або порушення біосинтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності, які в нормі надходять у кров). Введення гепатопротекторів знижує вміст тригліцеридів у печінці (квертулін — на 4,3 %, леквін — на 27,6 %, лекасил — на 8,6 %), однак достовірно лише леквін. Усі три гепатопротектори знижують рівень загального холестерину в печінці (квертулін — на 25,3 %, леквін — на 31,8 % і лекасил — на 18,4 %).

У табл. 3 наведено результати визначення вмісту ліпідів у сироватці крові. Дані таблиці свідчать, що за умов гепатиту спостерігається гіперліпідемія (зростання рівня тригліцеридів у 2,6 разу, можливо, за рахунок пригнічення процесів метаболізму жирних кислот). Введення леквіну або лекасилу достовірно знижує вміст тригліцеридів (майже до рівня інтактних тварин) на відміну від квертуліну, який мало впливає на рівень тригліцеридів (квертулін — на 11,8 %, леквін — на 52,7 %, лекасил — на 40,2 %). Що стосується вмісту холестерину в сироватці крові, то достовірно його рівень знижує лише леквін (квертулін — на 12,3 %, леквін — на 30,2 %, лекасил — на 14,2 %).

Таким чином, проведені дослідження виявили суттєву гепатопротекторну ефективність флавановмісних засобів, про що свідчать результати визначення у сироватці крові печінкових маркерів, які суттєво знижують свій рівень під їх впливом, особливо при дії лекасилу, який містить флаволігнани розторопші.

Усі досліджені флавановмісні препарати проявляють антидисбіотичну дію, знижуючи ступінь дисбіозу у сироватці крові, причому нові препарати (леквін і лекасил) навіть більш ефективні, ніж відомий засіб квертулін.

Нові препарати (особливо леквін), на відміну від квертуліну, мають гіполіпідемічну дію, знижуючи рівень тригліцеридів у сироватці крові і навіть у печінці.

Оскільки під впливом застосованих засобів (особливо леквіну) спостерігається зниження рівня холестерину в печінці та сироватці крові, то можна вважати, що вони здійснюють і антихолестеринову дію, що може нагадувати ефекти статинів.

Висновки

1. При токсичному гепатиті у сироватці крові щурів зрос-

тає рівень печінкових маркерів: білірубину — на 40 %, АлАТ — на 85 % і ЛФ — на 310 %, збільшується у 2,6 разу ступінь дисбіозу та підвищується вміст тригліцеридів на 159 % і загального холестерину на 45 %, причому рівень ліпідів зростає і в печінці (на 32–45 %).

2. Флавановмісні препарати (квертулін, леквін і лекасил) нормалізують у сироватці крові рівень білірубину, АлАТ, суттєво знижують рівень ЛФ, ступінь дисбіозу, що свідчить про їх гепатопротекторну активність, більш притаманну препарату лекасил, який містить флаволігнани розторопші.

3. Флавановмісні препарати знижують рівень холестерину в печінці та сироватці крові, причому найбільш ефективним в цьому плані виявився леквін, що містить квертулін і лецитин.

4. Леквін найбільш ефективно знижує в печінці та сироватці крові вміст тригліцеридів, що може бути перспективним для профілактики і лікування жирової хвороби печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. — Одесса : КП ОГТ, 2011. — 141 с.

2. Печінкова енцефалопатія: особливості медикаментозного та дієтичного лікування / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, Н. Д. Опанасюк [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 6 (56). — С. 68–72.

3. Olivier R. Select Herbals targeted to eradicating gastrointestinal dysbiosis / R. Olivier // The Original Internist. — 2010. — P. 111–116.

4. Lyte J. M. Postprandial serum endotoxin in healthy humans is modulated by dietary fat in a randomized, controlled, cross-over study / J. M. Lyte, N. K. Gabler, J. H. Hollis // Lipids Health Disease. — 2016. — Vol. 15, № 186. — P. 1–10.

5. Механизм антиэндотоксиновой защиты печени / Л. Ф. Панченко, С. В. Пирожков, Н. Н. Теребилина



[и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 2. – С. 62–69.

6. *Квертулин*. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса : КП ОГТ, 2012. – 20 с.

7. *Макаренко О. А.* Биохимические механизмы остеотропного действия флавоноидов : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра биол. наук : спец. 03.00.04 «Биохимия» / О. А. Макаренко. – Одесса, 2011. – 40 с.

8. *Левицкий А. П.* Цикорий в питании и медицине / А. П. Левицкий, С. В. Гончарук. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 100 с.

9. *Петрушанко Т.* Применение препаратов кальция в стоматологии / Т. Петрушанко // ДентАрт. – 2008. – № 1. – С. 23–32.

10. *Биофлавоноидные* гепатопротекторы / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко [и др.]. – Одесса : КП ОГТ, 2014. – 86 с.

11. *Биохимические* маркеры воспаления и дисбиоза в слюне и сыворотке крови у больных холециститом после лечения / С. А. Демьяненко, П. И. Пустовойт, Е. А. Токар [и др.] // Вісник стоматології. – 2012. – № 1. – С. 20–22.

12. *The influence of antidysbiotic medicines on the oral cavity state of patients with chronic pancreatitis* / D. Melnychenko, I. Romanenko, A. Levitsky [et al.] // *Journal of Health Sciences*. – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 97–104.

13. *Горячковский А. М.* Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – 3-е изд. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.

14. *Ферментативный* метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К. : ГФЦ МЗУ, 2007. – 23 с.

15. *Пат. 43140 на корисну модель*, Україна, МПК (2009) G01N 33/48 Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Денга О. В., Селиванська І. О. [та ін.] ; заявник та патентовласник ДУ «Інститут стоматології АМН України». – № u2008 15092 ; заявл. 26.12.2008 ; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15. – 5 с.

16. *Энциклопедия* клинических лабораторных тестов / под ред. Н. У.

Тец. – М. : Лабинформ, 1997. – С. 128, 459–460.

17. *Трухачева Н. В.* Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

REFERENCES

1. Levitsky A.P., Demyanenko S.A., Tsiselskiy Yu.V. *Antimikrobnaya funktsiya pecheni* [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011: 141.

2. Kharchenko N.V., Anokhina G.A., Opanasyuk N.D. et al. The hepatogenic encephalopathy: the peculiarities of medicine and dietic treatments. *Suchasna gastroenterologiya*. 2010; 6 (56): 68-72.

3. Olivier R. Select Herbals targeted to eradicating gastrointestinal dysbiosis. *The Original Internist* 2010: 111-116.

4. Lyte J.M., Gabler N.K., Hollis J.H. Postprandial serum endotoxin in healthy humans is modulated by dietary fat in a randomized, controlled, cross-over study. *Lipids Health Disease*. 2016; 15 (186): 1-10.

5. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Terebilina N.N. et al. The mechanism of antiendotoxine defence of liver. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2012; 2: 62-69.

6. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A. et al. *Kvertulin. Vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor* [“Querthulin”, Vitamin P, prebiotic, hepatoprotector]. Odessa, KP OGT, 2012: 20.

7. Makarenko O.A. *Biokhimicheskie mekhanizmy osteotropnogo deystviya flavonoidov* [The biochemical mechanisms of osteotropic effect of flavonoids]. Abstract of dissertation for doctor biology sciences: 03.00.04 — biokhimiya. Odessa, 2011: 40.

8. Levitsky A.P., Goncharuk S.V. *Tsikoriy v pitanii i meditsine* [Chicory in food and medicine]. Odessa, KP OGT, 2010: 100.

9. Petrushanko T. The use of calcium preparations in stomatology. *DentArt*. 2008; 1: 23-32.

10. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Levchenko O.M. et al. *Bioflavonoidnye gepatoprotektory* [Bioflavonoid hepatoprotectors]. Odessa: KP OGT, 2014: 86.

11. Demyanenko S.A., Pustovoyt P.I., Tokar E.A. et al. Biochemical markers of inflammation and dysbiosis in saliva and serum of patients with chole-

cystitis after treatment. *Visnyk stomatologiy* 2012;1(78):20-22.

12. Melnychenko D., Romanenko I., Levitsky A. et al. The influence of antidysbiotic medicines on the oral cavity state of patients with chronic pancreatitis. *Journal of Health Sciences* 2014; 04(02): 97-104.

13. Goryachkovskiy A.M. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike* [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics] [3rd ed.]. Odessa, Ekologiya, 2005: 616.

14. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A. et al. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringinga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFTs MZU, 2007: 23.

15. Levitsky A.P., Denga O.V., Selivanskaya I.A. et al. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ. : 10.08.2009. Bul. № 15, 5 p.

16. Tets N.U (ed.). The encyclopedia of clinical laboratory tests. Moscow, Labinform, 1997: 128, 459-460.

17. *Trukhacheva N.V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moskva, GEOTAR-Media, 2012: 379.

Надійшла 12.04.2017

