

А. І. Волошин, Н. В. Бачук-Понич, Е. В. Глубоченко,  
О. Я. Харабара

## ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы)

**Ключевые слова:** лекарственные растения, заболевания щитовидной железы, лечение, профилактика.

Статья посвящена анализу литературы по изучению спектра терапевтических свойств лекарственных растений и препаратов на их основании в лечении заболеваний щитовидной железы. Обосновывается необходимость углубленного изучения механизма фармакологических свойств фитопрепаратов и более широкого их применения в клинической практике в соответствии с современным состоянием здоровья населения Украины и Стратегии всемирной организации здравоохранения в отрасли народной медицины 2014-2023 гг.

A. I. Voloshyn, N. V. Bachuk-Ponych, O. V. Glubochenko,  
O. Ya. Kharabara

## PHYTOTHERAPEUTIC CORRECTION OF THYROID DISEASES (Literary review)

**Keywords:** medicinal plants, thyroid diseases, treatment, prevention.

The article deals with the literary analysis concerning the study of a spectrum of therapeutic properties of medicinal plants and remedies made from them in the treatment of thyroid diseases. The necessity of a comprehensive study of the mechanisms of pharmacological properties of these phytopreparations and their wider use in clinical practical work according to a contemporary state of health of Ukrainian population and the strategy of the World Health Organization in the field of traditional medicine (2014-2023).



УДК 612.357.15; 612.357.32

## ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА БІОТРАНСФОРМАЦІЮ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

- <sup>1</sup> А. М. Ляшевич, аспір. каф. фізіол. людини і тварин
- <sup>1</sup> Є. М. Решетнік, к. біол. н., мол. н. співр.
- <sup>2</sup> І. М. Сечина, лікар-лабор. експрес лаборат.
- <sup>1</sup> С. П. Весельський, д. біол. н., ст. н. сп., мол. н. сп.
- <sup>3</sup> К. В. Гарник, к. мед. н., доц., доц. каф. фітотер., гомеопат. та біоенергоінформ. мед.
- <sup>1</sup> ННЦ «Інститут біології» Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
- <sup>2</sup> Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України
- <sup>3</sup> ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ»

### Вступ

Значна кількість лікарських препаратів істотно змінює перебіг реакцій обміну речовин у печінці та її жовчосекреторну функцію. Це не тільки обмежує їх застосування з терапевтичною метою, а і дозволяє використовувати різні медичні засоби для моделювання патологічних порушень у тварин в експерименті. Зокрема, відомим методом моделювання експериментальної гіперхолестеринемії є навантаження тварин (щурів) доксицикліном [1, 2, 3]. Печінка є «провідним» органом в обміні холестеролу. Одним з найвагоміших кінцевих продуктів метаболічних перетворень холестеролу, який може виводитися з організму людини та ссавців, є специфічні компоненти печінкового секрету – жовчні кислоти. Слід також наголосити на важливу регуляторну роль холатів у підтриманні належного рівня ліпідного обміну [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Пошук препаратів, які ефективно і без обмежуючої побічної дії могли б коригувати рівень холестеролу в крові та його обмін у печінці є актуальним науковим завданням. До речовин, які можуть істотно впливати на функціонування печінки, належать і, так звані, біофлавоноїди. Вияв-

лено також, що вони можуть викликати зміни жовчосекреторної функції в експерименті [11].

Співвідношення холатів і холестеролу в жовчі чітко відображає її фізико-хімічні властивості й дозволяє судити про синтетичні, дезінтоксикаційні процеси в печінці, колоїдну стабільність та літогенність її секрету [12]. Тому **метою цієї роботи** було дослідження впливу водорозчинної форми кверцетину – корвітину на співвідношення вільних і кон'югованих холатів та гліко- і таурокон'югатів, ди- і тригідроксихоланових жовчних кислот у жовчі.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження впливу корвітину на жовчосекреторну функцію печінки в контролі та в умовах доксициклінового навантаження і при корекції стану гепатобіліарної системи корвітином проводилися на щурах-самцях (n=29) масою 185-270 г. Тварини, які використовувалися у дослідженні, утримувалися в приміщенні віварію за постійної температури 22-24 °C з 14-годинним світловим періодом доби, годування проводилося за стандартним раціоном і з вільним доступом до води. Тварини контрольної групи (n=6)

отримували перорально воду впродовж усього часу експерименту (12 днів). Перша експериментальна група щурів (n=18) отримувала впродовж 5 днів доксициклін (540 мг/кг маси тіла). За допомогою доксицикліну у щурів змоделивали гіперхолестеринемію. Доза доксицикліну обрана на підставі даних літератури [3, 13]. Друга експериментальна група (n=5) отримувала доксициклін впродовж 5 днів, а потім корвітин – 7 днів (корвітин вводили перорально у дозі 1 мг/кг, щоденно, впродовж 7 днів) [11].

Перед оперативним втручанням тварин зважували та відсаджували в окрему клітку без доступу до їжі (харчова депривація впродовж доби), але з вільним доступом до води. Зважених і маркованих тварин наркотизували внутрішньочеревним введенням тіопенталу натрію в дозі 70 мг на кг маси тіла. Після цього проводили лапаротомію, поширено розрізаючи по білій лінії шкіру, підшкірну клітковину та очеревину. Ввійшовши в черевну порожнину, знаходили гепато-дуоденальну зв'язку і підводили лігатури під відпрепаровану жовчну протоку, через надріз стінки якої вводили металевий зонд і канюлювали протоку пластиковою канюлею, з'єднаною зі скляною мікропіпеткою. Пластикову канюлю з'єднували з мікропіпеткою для збору та вимірювання об'єму проб жовчі. Після завершення оперативного втручання, для підтримання сталої температури тіла тварини і запобігання пересиханню, стінки черевної порожнини стягували лігатурами, а на поверхню оперативного поля накладали марлеву серветку, змочену фізіологічним розчином. Стабілізація стану тварини тривала перших 20 хвилин після операції. Протягом цього періоду ніяких вимірів не проводили. Об'єм секретованої печінкою щурів жовчі реєстрували, збираючи вісімнадцять десятихвилинних проб за 3 години гострого дослідження. Кожні три десятихвилинні проби жовчі зливали разом у одну ємність, отримуючи шість півгодинних зразків печінкового секрету. Після завершення гострого дослідження у тварин збирали зразки сироватки крові, в яких визначали холестерол, використовуючи набір Human (Human GmbH, Німеччина) [14].

Визначення вмісту жовчних кислот і холестеролу в півгодинних пробах жовчі проводили за допомогою тонкошарових хроматографічних методик, удосконалених в нашій лабораторії [15, 16]. Коефіцієнт кон'югації жовчних кислот розраховували як співвідношення сумарної концентрації кон'югованих холатів до вільних [12]. Інтенсивність процесів гідроксилування жовчних кислот оцінювали, розраховавши співвідношення сумарної концентрації тригідроксихоланових жовчних кислот до дигідроксихоланових (коефіцієнт гідроксилування), а також визначали співвідношення глікокон'югатів жовчних кислот до таурокон'югатів [12].

Експериментальні дані статистично обробляли за допомогою пакету програм STATISTICA 5.0 (фірма Stat Soft, USA) з використанням критеріїв Ст'юдента при нормальному розподілі. Вірогідними вважалися відмінності між даними при  $p \leq 0,05$  [17, 18, 19].

Проведені експериментальні дослідження не суперечать загальноприйнятим біоетичним нормам і здійснені з дотриманням відповідних міжнародних положень щодо проведення експериментальних робіт та клінічних досліджень.

### Результати досліджень та їх обговорення

При моделюванні доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії вміст загального холестеролу в крові щурів виявився на 85,9 % ( $p < 0,05$ ) вищим від контрольних значень, а саме становив  $2,64 \pm 0,6$  ммоль/л порівняно з  $1,42 \pm 0,28$  ммоль/л у контрольній групі тварин (рис.).

Разом зі змінами вмісту холестеролу в крові щурів спостерігалися істотні зміни співвідношення метаболічних похідних холестеролу – жовчних кислот у жовчі тварин. У жовчі щурів значна кількість холатів знаходиться у вигляді кон'югатів з таурином та гліцином. Зокрема, печінковий секрет щурів містить кон'юговані з таурином і гліцином холату та дигідроксихоланові хенодезоксихолату й дезоксихолату кислоти [20]. При утворенні кон'югованих холатів КоА-ефір відповідної жовчної кислоти зв'язується з таурином або гліцином за участю мікросомальної КоА-лігази жовчних кислот, цитозольної N-ацетилтрансферази із витратою енергії на їх активацію та в присутності НАД, АМФ,  $Mg^{2+}$ , КоА [21]. Як відомо, кон'югація забезпечує розчинність жовчних кислот навіть при низьких рН, робить їх стійкими до утворення солей кальцію та знижує можливість їх проникнення через клітинні мембрани [22]. Крім того, утворення кон'югатів, яке полягає у зв'язуванні субстрату із високополярними сполуками, є одним із основних способів біологічної трансформації та усунення агресивності ендо- і екзогенних речовин [23, 24, 25]. Тому зміни коефіцієнта кон'югації жовчних кислот

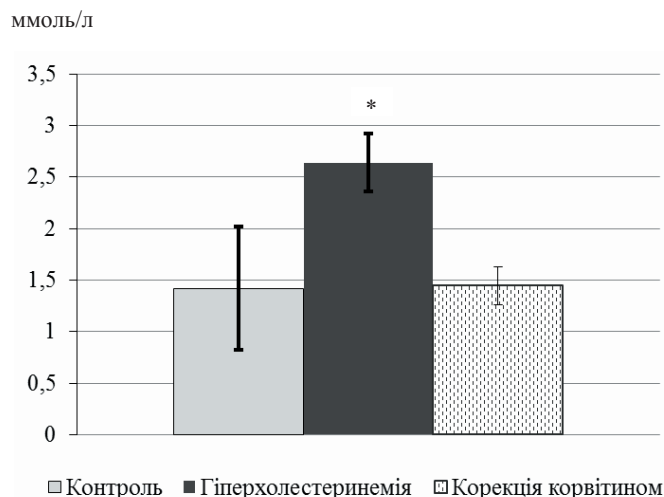


Рис. Вміст загального холестеролу в крові щурів контрольної групи при моделюванні доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії та застосуванні корвітину в умовах експериментальної гіперхолестеринемії ( $M \pm SD$ , \*  $p < 0,05$ )

Таблиця 1

Коефіцієнт кон'югації жовчних кислот жовчі щурів під впливом корвітину і умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії (M±SD)

проби жовчі	контроль	доксициклін	доксициклін + корвітин
1 (30 хв)	16,87±4,82	12,95±3,11	14,39±3,31
2 (60 хв)	16,88±4,08	12,14±3,21*	13,58±3,03
3 (90 хв)	17,21±4,58	12,40±2,82*	13,87±3,48
4 (120 хв)	17,11±4,70	12,71±3,21	14,50±3,91
5 (150 хв)	15,94±4,06	12,40±2,55	15,25±3,98
6 (180 хв)	15,53±3,20	12,76±3,40	15,67±4,04

Примітка: \*  $p < 0,05$  щодо контролю.

можуть опосередковано свідчити про хід реакцій дезінтоксикації у тканині печінки.

Виявилося, що доксициклін у застосованій дозі пригнічував процеси кон'югації жовчних кислот у клітинах печінки щурів (табл. 1).

Застосування корвітину у щурів після проведеного попередньо доксициклінового навантаження сприяло нормалізації процесів кон'югації вільних холатів у гепатоцитах та їх надходженню у жовч (табл. 1). Також слід відзначити, що під впливом доксицикліну зменшувалося співвідношення глікокон'югатів жовчних кислот відносно до таурокон'югатів. У разі ж застосування корвітину після доксициклінового навантаження кількість глікокон'югатів у жовчі щурів зростала порівняно з контролем (табл. 2).

Таблиця 2

Співвідношення глікокон'югатів і таурокон'югатів жовчних кислот у жовчі щурів під впливом корвітину і умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії (M±SD)

проби жовчі	контроль	доксициклін	доксициклін + корвітин
1 (30 хв)	0,58±0,06	0,57±0,15	0,65±0,05
2 (60 хв)	0,59±0,05	0,51±0,06**	0,65±0,04**
3 (90 хв)	0,57±0,04	0,52±0,06	0,63±0,06
4 (120 хв)	0,57±0,04	0,50±0,07	0,63±0,05*
5 (150 хв)	0,55±0,05	0,51±0,07	0,63±0,05**
6 (180 хв)	0,56±0,05	0,56±0,08	0,64±0,05**

Примітка: \*  $p < 0,1$ , \*\*  $p < 0,05$  щодо контролю.

Також виявлено, що співвідношення три- та дигідроксихоланових кислот суттєво змінювалося у жовчі щурів, які зазнавали впливу і доксицикліну, і корвітину (табл. 3).

## Література

1. Аманова Г. Н. Влияние низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения с длиной волны 847 нм на активность лактатдегидрогеназы в печени и сыворотке крови крыс с доксициклин-индуцированным холестазом / Г. Н. Аманова, Н. М. Орел, С. И. Чубаров // Ксенобиотики и живые системы: материалы III Междунар. науч. конф., 22-24 окт. 2008 г., – Минск: Изд. центр БГУ, 2008. – С. 9-11.

Коефіцієнт гідроксилювання жовчних кислот жовчі щурів під впливом корвітину і умовах доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії (M±SD)

проби жовчі	контроль	доксициклін	доксициклін + корвітин
1 (30 хв)	2,54±0,16	2,36±0,44	2,26±0,15*
2 (60 хв)	2,56±0,18	2,55±0,19	2,24±0,14*
3 (90 хв)	2,60±0,17	2,63±0,22	2,21±0,14**
4 (120 хв)	2,63±0,15	2,59±0,18	2,25±0,14**
5 (150 хв)	2,59±0,18	2,66±0,17	2,30±0,14*
6 (180 хв)	2,63±0,16	2,66±0,13	2,31±0,14*

Примітка: \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$  щодо контролю.

Розраховане нами співвідношення концентрацій тригідроксихоланових жовчних кислот до дигідроксихоланових дозволило судити про перебіг реакцій гідроксилювання в гепатоцитах, що в свою чергу може відображати синтетичні процеси в печінці. За отриманими результатами спостерігаємо, що у жовчі щурів, які зазнавали впливу і доксицикліну, і корвітину зростає вміст дигідроксихоланових жовчних кислот, а отже стимулювалося саме їх утворення так званим «кислим» шляхом із залученням мітохондріальних ферментів. У свою чергу зростання ролі мітохондріального шляху синтезу холатів може бути пов'язане із активацією процесів тканинного дихання у печінці при дії корвітину.

## Висновки

1. У відтвореній нами моделі доксициклін провокує значне зростання вмісту холестеролу в крові самців щурів, а застосування корвітину дозволяє нормалізувати цей показник.

2. Доксициклін у застосованій дозі пригнічує перебіг процесів кон'югації жовчних кислот у клітинах печінки. Застосування у щурів, які зазнали п'ятиденного доксициклінового навантаження, корвітину сприяє нормалізації процесів кон'югації вільних холатів у гепатоцитах та веде до збільшення частки глікокон'югатів жовчних кислот у жовчі щурів.

3. Під впливом корвітину у щурів з доксициклін-індукованою гіперхолестеринемією стимулюється утворення дигідроксихоланових жовчних кислот із залученням мітохондріальних ферментів гепатоцитів.

2. Kholmukhamedov A. Minocycline and doxycycline, but not tetracycline, mitigate liver and kidney injury after hemorrhagic shock/resuscitation / A. Kholmukhamedov, C. Czerny, J. Hu [et al.] // Shock. – 2014. – Vol. 42 (3). – P. 256-263.

3. Орел Н. М. Влияние излучения полупроводниковых лазеров с длинами волн 877 нм, 847 нм и 670 нм на уровень холестерола в тканях

и сыворотке крови крыс с экспериментальной гиперхолестеринемией / Н. М. Орёл, С. И. Чубаров, О. Л. Автомоленко // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций: сб. науч. ст. – Минск: РИВШ, 2007. – С. 29-31.

4. Li T. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy / T. Li, J. Y. Chiang // *Pharmacol Rev.* – 2014. – Vol. 66, № 4. – P. 948-983.

5. Li T. Bile acids as metabolic regulators / T. Li, J. Y. Chiang // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 2. – P. 159-165.

6. Staels B. Bile Acids and Metabolic Regulation / B. Staels, V. A. Fonseca // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32 (Suppl. 2). – P. S237-S245.

7. Fiorucci S. Bile acid-activated receptors in the treatment of dyslipidemia and related disorders / S. Fiorucci, S. Cipriani, F. Baldelli, A. Mencarelli // *Prog Lipid Res.* – 2010. – Vol. 49 (2). – P. 171-185.

8. Trauner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism / M. Trauner, T. Claudel, P. Fickert [et al.] // *Dig Dis.* – 2010. – Vol. 28 (1). – P. 220-224.

9. Zhou H. Bile acids are nutrient signaling hormones / H. Zhou, P. B. Hylemon // *Steroids.* – 2014. – Vol. 86. – P. 62-68.

10. Pierre J. F. Activation of bile acid signaling improves metabolic phenotypes in high-fat diet-induced obese mice / J. F. Pierre, K. B. Martinez, H. Ye [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2016. – Vol. 311 (2). – P. G286-304.

11. Вовкун Т. В. Зовнішньосекреторна функція печінки щурів при дії корвітину / Т. В. Вовкун, П. І. Янчук, Л. Я. Штанова [та ін.] // *Фізіол. журн.* – 2016. – Т. 62, № 3. – С. 30-38.

12. Ганиткевич Я. В. Исследование желчи. Биохимические и биофизические методы / Я. В. Ганиткевич, Я. И. Карбач. – К.: Вища школа. – 1985. – 136 с.

13. Гордиенко А. Д. Гепатопротекторный механизм действия / А. Д. Гордиенко // *Фармац.* – 1990. – № 3. – С. 75-79.

14. Development and Validation of an Enzymatic Method for Total Cholesterol Analysis Using Whole Blood Spot / G. Corso, F. Papagni, M. Gelezo [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2015. doi: 10.1002/jcla.21890.

15. Патент 99031324, Україна, МБН А61В5/14. Способ підготовки проб біорідин для визначення вмісту речовин ліпідної природи: Пат. 9901324 Україна, МБН А61В5/14 / С. П. Весельський, П. С. Ляценко, С. І. Костенко, З. А. Горенко, Л. Ф. Куровська – № 33564А; заявл. 05.10.1999; опубл. 15.02.2001; Бюл. № 1.

16. Весельський С. П. Способ определения желчных кислот в биологических жидкостях / С. П. Весельський, П. С. Ляценко, И. А. Лукьяненко // Авторское свидетельство. № 1624322 – Опубл. 30.01.1991 г. Бюл. № 4.

17. Гойко О. В. Практичне використання пакета STATISTIKA для аналізу медико-біологічних даних: Навч. посіб. / О. В. Гойко. – Київ: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2004. – 76 с.

18. Філімонова Н. Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Первинний аналіз кількісних даних, подання результатів експерименту / Н. Б. Філімонова, І. О. Філь, Т. С. Михайлова // *Мед. заліз. трансп. Укр.* – 2004. – № 4. – С. 30-38.

19. Філімонова Н. Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Порівняння груп за кількісними показниками / Н. Б. Філімонова, І. О. Філь // *Мед. заліз. трансп. Укр.* – 2005. – № 4. – С. 86-93.

20. Весельський С. П. Особливості спектру жовчних кислот у людини і тварин / С. П. Весельський, М. Ю. Макаручук, П. І. Янчук [та ін.] // *Наук. вісн. Волинськ. Держ. універ. ім. Лесі Українки.* – 2007. – № 5. – С. 65-72.

21. Яковенко Э. П. Нарушение механизмов желчеобразования и методы их коррекции // *Сучас. гастроентерол.* – 2003. – № 4. – С. 8-15.

22. Marschall H. U. Conjugation of bile acids / Marschall H. U., Matern H., Sjovall J. [et al.] // *Bile acids – Cholestasis – Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research / Edited by H. From. – Dordrecht / Boston / London.* – 1995. – P. 13-22.

23. Bock K. W. The role of conjugation reactions in detoxication / K. W. Bock, W. Lilienblum, G. Fischer [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 1987. – Vol. 60 (1-3). – P. 22-29.

24. Richardson V. M. In vitro metabolism of thyroxine by rat and human hepatocytes / V. M. Richardson, S. S. Ferguson, Y. M. Sey, M. J. Devito // *Xenobiot.* – 2014. – Vol. 44 (5). – P. 391-403.

25. van der Sluis R. Conservation of the coding regions of the glycine N-acyltransferase gene further suggests that glycine conjugation is an essential detoxification pathway / R. van der Sluis, C. P. Badenhorst, E. Erasmus [et al.] // *Gene.* – 2015. – Vol. 571 (1). – P. 126-134.

Надійшла до редакції 04.12.2016

УДК 612.357.15; 612.357.32

А. М. Ляшевич, С. М. Решетнік, І. М. Сечина, С. П. Весельський, К. В. Гарник

**ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА БІОТРАНСФОРМАЦІЮ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ**

**Ключові слова:** склад жовчі, кон'югація жовчних кислот, гідроксилування жовчних кислот, гіперхолестеринемія, Корвітин.

**Обґрунтування та мета.** Співвідношення холатів і холестеролу у жовчі чітко відображає її фізико-хімічні властивості. Метою роботи стало дослідження впливу водорозчинної форми кверцетину – корвітину на співвідношення вільних і кон'югованих холатів та гліко- і таурокон'югатів, ди- і тригідроксихоланових жовчних кислот у жовчі самців щурів з експериментальною гіперхолестеринемією.

**Методи.** За допомогою доксицикліну (540 мг/кг, перорально впродовж 5 днів) у щурів змодельовали гіперхолестеринемію. Корекцію експериментальної гіперхолестеринемії проводили корвітином (1 мг/кг, перорально впродовж 7 днів). Жовч отримували у гострих дослідах на щурах з канюльованою жовчною протокою. В якості наркотику для тварин використовували тіопентал натрію (70 мг на кг, внутрішньочеревно). Визначення вмісту жовчних кислот і холестеролу в пробах жовчі проводили за допомогою тонкошарової хроматографії. Розраховували коефіцієнти кон'югації та гідроксилування і

співвідношення глікокон'югатів до таурокон'югатів жовчних кислот. Експериментальні дані статистично обробляли за допомогою пакету програм STATISTICA 5.0 (фірма Stat Soft, USA) з використанням критеріїв Ст'юдента при нормальному розподілі. Вірогідними вважалися відмінності між даними при  $p \leq 0,05$ .

**Результати.** Встановлено, що у використаній нами моделі доксициклін провокує значне зростання вмісту холестеролу в крові самців щурів, а застосування корвітину нормалізує цей показник. Доксициклін у застосованій дозі пригнічує перебіг процесів кон'югації жовчних кислот у клітинах печінки. Застосування у щурів, які зазнали п'ятиденного доксициклінового навантаження, корвітину сприяє нормалізації процесів кон'югації вільних холатів у гепатоцитах та веде до збільшення частки глікокон'югатів жовчних кислот у жовчі щурів. Під впливом корвітину у щурів з доксициклін-індукованою гіперхолестеринемією стимулюється утворення дигідроксихоланових жовчних кислот із залученням мітохондріальних ферментів гепатоцитів.

**Висновок.** Формування жовчі у самців щурів зі змодельованою доксициклін-індукованою гіперхолестеринемією суттєво порушується. Корвітин стимулює кон'югацію і гідроксилування жовчних кислот у печінці самців щурів з доксициклін-індукованою гіперхолестеринемією.

О. М. Ляшевич, Е. Н. Решетник, И. Н. Сечина,  
С. П. Весельский, К. В. Гарник

## ВЛИЯНИЕ КОРВИТИНА НА БИОТРАНСФОРМАЦИЮ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В ПЕЧЕНИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

**Ключевые слова:** состав желчи, конъюгация желчных кислот, гидроксирование желчных кислот, гиперхолестеринемия, Корвитин.

**Обоснование и цель.** Соотношение холатов и холестерина в желчи четко отражает ее физико-химические свойства. Целью работы явилось исследование влияния водорастворимой формы кверцетина – корвитина на соотношение свободных и конъюгированных холатов и глико- и тауроконъюгатов, ди- и тригидроксихолановых желчных кислот в желчи самцов крыс с экспериментальной гиперхолестеринемией.

**Методы.** С помощью доксициклина (540 мг / кг перорально в течение 5 дней) у крыс смоделировали гиперхолестеринемию. Коррекцию экспериментальной гиперхолестеринемии проводили Корвитином (1 мг/кг перорально в течение 7 дней). Желчь получали в острых опытах на крысах с канюлированным желчным протоком. В качестве наркоза для животных использовали тиопентал натрия (70 мг на кг, внутривенно). Определение содержания желчных кислот и холестерина в пробах желчи проводили с помощью тонкослойной хроматографии. Рассчитывали коэффициенты конъюгации и гидроксирования и соотношение гликоконъюгатов к тауроконъюгатам желчных кислот. Экспериментальные данные статистически обрабатывали с помощью пакета программ STATISTICA 5.0 (фирма Stat Soft, USA) с использованием критерия Стьюдента при нормальном распределении. Достоверными считались различия между данными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Установлено, что в использованной нами модели доксициклин провоцирует значительный рост содержания холестерина в крови самцов крыс, а применение корвитина нормализует этот показатель. Доксициклин в примененной дозе подавляет протекание процессов конъюгации желчных кислот в клетках печени. Применение у крыс, подвергшихся пятидневной доксициклиновой нагрузке, корвитина способствует нормализации процессов конъюгации свободных холатов в гепатоцитах и ведет к увеличению доли гликоконъюгатов желчных кислот в желчи крыс. Под влиянием корвитина у крыс с доксициклин-индуцированной гиперхолестеринемией стимулируется образование дигидроксихолановых желчных кислот с привлечением митохондриальных ферментов гепатоцитов.

**Вывод.** Формирование желчи у самцов крыс с смоделированной доксициклин-индуцированной гиперхолестеринемией существенно нарушается. Корвитин стимулирует конъюгацию и гидроксирование желчных кислот в печени самцов крыс с доксициклин-индуцированной гиперхолестеринемией.

A. M. Liashevych, E. M. Reshetnik, I. M. Sechyna,  
S. P. Veselsky, K. V. Garnyk

## THE CORVITIN INFLUENCE ON BIOTRANSFORMATION OF BILE ACIDS IN THE LIVER OF RATS WITH EXPERIMENTAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA

**Keywords:** Bile composition, bile acids conjugation, bile acids hydroxylation, hypercholesterolemia, Corvitin.

**Background and aim.** It is known that the ratio of bile acids / cholesterol in bile clearly reflects physical and chemical properties of bile. The aim of the study was to investigate the influences of water-soluble form of quercetin – Corvitin on the ratio of free and conjugated bile acids, the ratio of glyco- and tauroconjugates of the bile acids and the ratio of di- and trihydroxycholic bile acids in the bile of male rats with experimental hypercholesterolemia.

**Methods.** Hypercholesterolemia in male rats was modeled by introduction of doxycycline (540 mg / kg, orally) within 5 days. Correction of experimental hypercholesterolemia was conducted with Corvitin (1 mg / kg, orally for 7 days). Bile was obtained in acute experiments on bile duct cannulated male rats. Thiopental sodium (70 mg per kg, intraperitoneal) was used as an anesthetic for animals in acute experiments. Determination of the bile acids and cholesterol in bile samples was performed by TLC. It was calculated the conjugation and the hydroxylation coefficients and the ratio of bile acids glycoconjugates / tauroconjugates. The experimental data were processed statistically using the software package STATISTICA 5.0 (Firm Stat Soft, USA). We used in statistical analyses Student's criteria by normal distribution of data. Arguably considered the differences between the data at  $p \leq 0,05$ .

**Results.** It was found that applied doxycycline induced hypercholesterolemia model triggered significant increase in blood cholesterol of male rats. The applied dose of doxycycline inhibited the process of conjugation of bile acids in the liver cells. We have founded that use of Corvitin normalized blood cholesterol level in male rats with doxycycline induced hypercholesterolemia. Corvitin promoted normalization of free bile acids conjugation processes in hepatocytes of male rats with doxycycline induced hypercholesterolemia. Conjugation of bile acids with glycine was increased especially under the Corvitin action. This leads to an increase in the proportion of bile glycoconjugates bile acids. Also it was found that the Corvitin in male rats with the doxycycline-induced hypercholesterolemia model stimulated the bile acids hydroxylation involving mitochondrial enzymes of hepatocytes. Therefore the Corvitin increased dihydroxycholic acids fraction in bile of male rats with doxycycline-induced hypercholesterolemia.

**Conclusion.** Bile formation function of male rat liver significantly changed under the doxycycline-induced hypercholesterolemia model conditions. Corvitin in rats with doxycycline-induced hypercholesterolemia model stimulated the bile acids conjugation and hydroxylation.

