

УДК 615.32 + 615.91 + 615.065

ОБҐРУНТУВАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ, ТАУРИНУ ТА ЕКСТРАКТУ АРТИШОКУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ (Огляд літератури)

- ¹ Н. О. Горчакова, д. мед. н., проф. каф. фармакол.
- ² Л. Б. Бондаренко, д. біол. н., гол. наук. співроб. від. заг. токсикол.
- ³ О. Ю. Галкін, д. біол. н., наук. консульт.

- ¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ
- ² Інститут фармакології і токсикології НАМН України, м. Київ
- ³ ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», м. Київ

Вступ

Хронічні захворювання гепатобіліарної системи є одними з найпоширеніших хвороб людини і по частоті поступаються тільки атеросклерозу. Згідно з даними ВООЗ, у світі налічується понад 2 млрд людей, які страждають захворюваннями печінки, що в 100 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції. За останні 20 років у всьому світі простежується чітка тенденція до збільшення числа захворювань гепатобіліарної системи. Відзначається збільшення частоти патології гепатобіліарної системи в молодому віці, у жінок в 4-7 разів частіше, ніж у чоловіків. За даними експертів ВООЗ, кожна 5-та жінка і кожен 10-й чоловік в Європі страждають на патологію печінки і жовчовивідних шляхів [1, 2].

Про широке розповсюдження патології біліарної системи свідчить той факт, що холецистектомія є найчастішою операцією серед хірургічних втручань на органах черевної порожнини. Тривогу викликає те, що кількість хворих на жовчнокам'яну хворобу збільшується у осіб молодого і дитячого віку. Хвороби біліарної системи тісно пов'язані із порушеннями функціонального стану печінки. Синтез печінкою жовчі, перенасиченої холестерином, на фоні зниженого вмісту жовчних кислот значно збільшує ризик утворення жовчних каменів, а також холестерозу жовчно-го міхура [1, 2].

В останні роки ведуться пошуки створення препаратів поліфункціональної дії. Це обумовлено збільшенням кількості пацієнтів із поліморбідною патологією. На даний час лікар стикається із хворими, які мають не одну патологію, а кілька. Згідно сучасних даних, кількість хворих із поліморбідною патологією, які звертаються до лікаря, становить близько 80 %. Причиною поліморбідності часто є анатомічна близькість уражених органів, спільний патогенез, причинно-наслідковий зв'язок. Особливо це стосується гепатобіліарної системи, а також хвороб, обумовлених порушеннями обміну речовин, таких як метаболічний синдром, цукровий діабет, атеросклероз. У розвитку цих захворювань центральне місце посідає печінка – основний орган метаболізму. Поліморбідність завжди передбачає вживання декількох середників, що призводить до

поліпрагмазії, тому застосування природних безпечних середників, які мають поліфункціональний нормалізуючий вплив на патогенез захворювання і дозволяють зменшити кількість вживання препаратів і уникнути небажаних ефектів поліпрагмазії, є доцільним [3-4].

На попередніх етапах було проведено фармакотерапевтичний дизайн комбінованого препарату, що містить як діючі речовини урсодезоксихолову кислоту – 150 мг, екстракт листя артишоку – 200 мг, таурин – 300 мг та може бути призначений для лікування диспептичних розладів при функціональних порушеннях жовчовивідної системи, дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом, гастриту з рефлюксом жовчі [5-7].

Метою дослідження було наукове обґрунтування безпечності комбінованого застосування урсодезоксихолової кислоти, таурину та екстракту артишоку при захворюваннях гепатобіліарної системи.

Загальна характеристика діючих речовин

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) являє собою одну з нативних жовчних кислот, що синтезуються у ході нормального обміну жовчних кислот в організмі людини [8-10]. Вона є епімером хенодезоксихолової кислоти і являє собою гідрофільну, нецитотоксичну жовчну кислоту. УДХК є найменш агресивною жовчною кислотою – природним компонентом жовчі людини. Її вміст становить 1-5 % від загальної кількості жовчних кислот в організмі людини. Застосовується як лікарський засіб у світовій медицині понад 30 років, у тому числі в Україні – понад 20 років [8-10].

Від початку УДХК була рекомендована для розчинення жовчних каменів та для лікування рефлюкс-гастриту, зараз же вважається стандартом терапії холестатичних захворювань печінки з аутоімунним компонентом, таких, наприклад, як первинний **біліарний цироз (ПБЦ)**, **первинний склерозуючий холангіт (ПСХ)** тощо. Наразі у Державному формулярі лікарських засобів України вона відноситься до фармакотерапевтичної групи засобів, які застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів, розділ – препарати жовчних кислот (код АТС А05А А02) [8-10].

Невелика кількість УДХК постійно міститься в людській жовчі. Після перорального прийому вона знижує насиченість жовчі холестерином, уповільнюючи поглинання холестерину в тонкому кишечнику і зменшуючи секрецію холестерину в жовч. Очевидно, в результаті розсіювання холестерину та утворення рідких кристалів відбувається часткове розчинення жовчнокам'яного холестерину.

Відповідно до сучасних уявлень вважають, що УДХК при гепатичних і холестатичних захворюваннях спричиняє ефект завдяки відносній заміні ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот на гідрофільну цитопротекторну нетоксичну УДХК, а також внаслідок покращання секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторних процесів [8-12]. Вона стабілізує мембрани гепатоцитів і холангіоцитів, має пряму цитопротективну дію. За рахунок зменшення всмоктування холестерину в кишечнику та інших біохімічних ефектів спричиняє гіпохолестеринемічний вплив. Призначення препарату урсодезоксихолевої кислоти урсодексану сприяло зменшенню сонографічних ознак стеатозу печінки, діаметру хоledoху, зниженню в сироватці крові вмісту атерогенних ліпідів, а підвищенню рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності [15].

Пригнічує процес загибелі клітин, зумовлений дією токсичних жовчних кислот. Через високу полярність своєї молекули УДХК здатна до утворення нетоксичних змішаних міцел із аполярними (токсичними) жовчними кислотами, що знижує здатність шлункового рефлюкату ушкоджувати клітинні мембрани при біліарному рефлюкс-гастриті та рефлюкс-езофагіті. Крім того, УДХК утворює подвійні молекули, здатні включатися до складу клітинних мембран, стабілізувати їх і робити несприйнятливими до дії цитотоксичних міцел. Зменшує насиченість жовчі холестерином за рахунок пригнічення його абсорбції в кишечнику, інгібування синтезу в печінці та зниження секреції до жовчі; підвищує розчинність холестерину в жовчі, утворюючи з ним рідкі кристали; зменшує літогенний індекс жовчі. Результатом є розчинення холестеринових жовчних каменів (у наслідок зміни співвідношення холестерин/жовчні кислоти у жовчі) і попередження утворення нових конкрементів (у результаті зменшення вмісту в жовчі холестерину). Крім того, УДХК індукує холерез, збагачений бікарбонатами, що призводить до збільшення пасажу жовчі і стимулює виведення токсичних жовчних кислот через кишечник. Призначення препаратів урсодезоксихолевої кислоти при холестатичних захворюваннях печінки і патології жовчного міхура сприяло нормалізації фізіологічних властивостей жовчі і поліпшенню гепатобіліарної секреції, відновленню текучості мембран цитоскелету гепатоцитів, усуненню морфологічних ознак холестази [16].

Імуномодуюча дія урсодезоксихолевої кислоти зумовлена пригніченням експресії HLA-антигенів на мембранах гепатоцитів і холангіоцитів, нормалізацією природної кілерної активності лімфоцитів тощо [2-16]. Вона здатна затримувати прогресування фіброзу у хворих на

первинний біліарний цироз, муковісцидоз і алкогольний стеатогепатит, зменшувати ризик розвитку варикозного розширення вен стравоходу.

Другим компонентом препарату є таурин – сульфокислота, що утворюється в організмі із амінокислоти цистеїну [10, 17-18]. Таурин у нормі в незначних кількостях присутній у тканинах і жовчі людини і тварин [16-18]. Він синтезується в організмі при ферментативному окисненні сульфгідрильної групи цистеїну за участі цистеїндезоксигенази до цистеїнсульфінової кислоти із наступним декарбоксилюванням цистеїнсульфінової кислоти у гіпотаурин та окисненням останнього в таурин.

Таурин утворює в печінці кон'югати з жовчними кислотами (ацилюючись ними по аміногрупі), утворені кон'югати (наприклад, таурохолева та тауродезоксихолева кислоти) входять до складу жовчі, і як поверхнево-активна речовина, сприяють емульгуванню жирів у кишечнику. Він бере участь в обміні ліпідів, покращує енергетичні й обмінні процеси, стимулює заживання при дистрофічних захворюваннях і процесах, супроводжуваних значним порушенням метаболізму тканин [16-18]. За умов системного впливу таурин має ще й гепатопротекторні, кардіотонічні та гіпотензивні властивості [19-22]. Його застосовують при серцево-судинній недостатності, отруєнні серцевими глікозидами і при цукровому діабеті I та II типів. Позитивний вплив таурину при хронічній серцевій недостатності та цукровому діабеті II типу пояснюють наявністю у нього ендотеліопротекторних властивостей. На фоні прийому таурину констатували підвищення рівня оксиду азоту в крові та пониження ендотеліну-1 і реалізацію гіполіпідемічного ефекту [23]. Таурин часто вводять до складу комплексних лікарських препаратів. Фармакотерапевтична група – амінокислоти (код АТС S01X A 21). Як і УДХК, він застосовується як лікарський засіб у світовій медицині понад 30 років, у тому числі в Україні – понад 20 років [10].

До складу препарату, як третьої фармакологічно активної речовини, входить екстракт артишоку із листя рослини *Synara scolymus*. Засіб рослинного походження: фармакотерапевтична група «Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів» (код АТС А 05А Х 10). Виявляє жовчогінну, сечогінну, гепатопротекторну та гіполіпідемічну дію. Посилює жовчовиділення, сприяє виділенню з організму азотвмісних речовин (сечовини, креатиніну), токсинів, знижує вміст ліпідів та загального холестерину в крові, а також зменшує відчуття переповнення шлунка, знімає спазм. Фармакологічний ефект зумовлений комплексом біологічно активних речовин препарату – цинарину, хлорогенової кислоти, аскорбінової кислоти, каротину, вітамінів групи В, інуліну. Основна діюча речовина – цинарин – має холеретичний ефект. Холекінетична дія виявлена меншою мірою. Наявні в артишоку аскорбінова кислота, каротин, вітаміни В₁ та В₂, інулін сприяють нормалізації процесів обміну. Показаннями до застосування екстракту артишоку є диспептичні явища, порушення відтоку жовчі, гіпокі-

незія жовчного міхура, хронічний гепатит, хронічні інтоксикації, хронічна ниркова недостатність, сечокам'яна хвороба, уратурія, атеросклероз, ожиріння (у складі комплексної терапії) [10]. Як і УДХК та таурин, екстракт артишоку застосовується як лікарський засіб у світовій медицині понад 30 років, у тому числі в Україні – понад 20 років [10].

Фармакологія безпеки

УДХК є нативним компонентом, який синтезується у живій клітині у певній кількості і є абсолютно необхідною складовою нормальних процесів обміну жовчних кислот. УДХК вважається добре переносимим лікарським засобом. До недавнього часу не було проведено поглибленої оцінки фармакології безпеки щодо УДХК, хоча в окремих роботах токсичний потенціал урсодезоксихолевої кислоти вивчався на різних моделях у серії досліджень з безпеки, запланованих для оцінки вірогідної токсичності даної сполуки для органів, впливу на репродуктивну функцію і розвиток організму, генотоксичності та канцерогенності. При екстраполяції до рекомендованих для людини доз з метою клінічного застосування УДХК був встановлений певний гарантований резерв безпеки [26].

Багато авторів зазначають відсутність доказів того, що при введенні високих доз УДХК уражається печінка, за виключенням термінальних стадій первинного біліарного цирозу, коли в поодиноких випадках при застосуванні УДХК констатували декомпенсацію цирозу [26] та вважають УДХК лікарським засобом, чия відносна безпечність була добре підтверджена доклінічними та клінічними випробуваннями.

Таурин, також як і УДХК, є нативним компонентом, який синтезується у живій клітині у певній кількості і є необхідною складовою нормальних процесів обміну амінокислот. Таурин, сірковмісна амінокислота, без присутності якої в організмі неможливий нормальний перебіг багатьох фундаментальних біологічних функцій, включаючи: вплив на синаптичну передачу в центральній нервовій системі, кардіотропну дію, антиоксидантну і протисудомну активності, стимулювання енергетичних та репаративних процесів у тканинах, захист очей від катаракти, зменшення продукції холестерину і стимуляція імунної системи. Ендогенний синтез таурину сильно варіює між окремими особами в залежності від характеру харчування, кількості споживання білка і наявності цистеїну у продуктах [27]. Головний висновок із різносторонніх досліджень, проведених до 70-х років минулого століття, полягає у тому, що таурин при різних схемах застосування не виявляв істотних токсичних властивостей. Препарати на основі таурину майже неможливо передозувати, оскільки працюють надійні шляхи екскреції цієї природної амінокислоти. Цей висновок був підтверджений всією історією застосування таурину на сотнях тисяч людей. Високі дози екзогенно введеного таурину можуть негативно впливати на нервову систему та індукувати псоріаз [28]. Підвищені концентрації в плазмі гормону росту у деяких хворих на епілепсію під

час введення 50 мг/кг маси тіла в день таурину, можливо, свідчать про здатність цієї амінокислоти стимулювати гіпоталамус і змінювати нейроендокринну функцію, що може бути побічним ефектом у разі споживання підвищених доз таурину. Комбіноване введення таурину із низкою складових екстракту артишоку, таких як кафеїнова кислота, викликає підвищений сечогінний ефект і втрати води і солей з організму, особливо у дітей і молодих людей [28].

Екстракт артишоку є одним з небагатьох рослинних лікарських засобів, для якого клінічні та експериментальні дослідження доповнювали одне одного. І експериментальні, і клінічні ефекти були верифіковані при розробці на основі артишоку рослинних лікарських засобів. Екстракт артишоку добре переноситься і фактично не має сильно виражених побічних ефектів у рекомендованих дозах [29]. Застосування артишоку як харчового продукту в різних країнах протягом сотень років підтверджує його безпечність, за виключенням алергічних реакцій. Таку алергію слід вважати протипоказанням для внутрішнього використання екстракту. Через його жовчогінний ефект екстракт не повинні вживати особи із оклюзією жовчних протоків. Екстракт листя артишоку використовується як безпечна природна харчова добавка і антиоксидант в якості доповнення до звичайних методів лікування.

Практичну відсутність побічних ефектів і високий рівень безпечності застосування екстракту артишоку підтверджено низкою клінічних та неклінічних досліджень [30].

Фармакодинамічні взаємодії

Фармакодинамічні взаємодії лікарських засобів пов'язані з наступними основними механізмами: конкуренція за зв'язування з рецепторами, зміна кінетики лікарських речовин у місці дії, вплив на синаптичну передачу, взаємодія ефектів лікарських засобів, якщо вони викликають протилежні ефекти. УДХК не реалізує своїх прямих ефектів безпосередньо за рецептор-опосередкованим механізмом, а отже не конкурує за свої власні рецептори з іншими лікарськими засобами. Однак, як уже згадувалось вище, УДХК за своєю хімічною структурою подібна до стероїдних гормонів, тому вона може взаємодіяти з їх ядерними рецепторами [31-34]. УДХК приєднується до рецепторів глюкокортикоїдів і змінює їх активність [35] пропорційно її концентрації [34]. УДХК посилює індуковану глюкокортикоїдами експресію гена тирозинамінотрансферази, блокувану (шляхом інгібування протеїнкінази С) інгібітором транскрипції сфінгозином [33]. Рецептори глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, прогестерону та андрогенів взаємодіють з УДХК подібним чином і з помітною перехресною активністю. УДХК активує ядерні рецептори глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів [36] та інгібує рецептори прогестерону і естрогенів [37]. Хоча безпосередньо УДХК не впливає на синаптичну передачу, однак дана сполука інгібує деполіаризацію мембран мітохондрій і утворення іонних каналів,

тож, опосередкований вплив не виключений як за таким механізмом, так і через інгібування утворення активних форм кисню, вивільнення цитохрому С, активацію каспаз і розщеплення ядерних полі(АДФ-рибоза)полімераз [38]. УХДК не має лікарських засобів-антагоністів.

Крім усього переліченого, як зазначалось вище, як і інші жовчні кислоти, УХДК кон'югує із другим активним складовим препаратом – таурином. Кон'югація є необхідним етапом реалізації фармакологічних ефектів обох сполук, бо введення до таурокон'югату УХДК сульфогрупи підвищує його іонізацію, детергентну дію, розчинність і реабсорбцію. Таким чином, взаємодія УХДК з таурином веде до підвищення їх фармакологічної активності. Вважають, що сприятливий ефект таурину щодо зменшення ступеня атерогенезу в основному визначається його зв'язуванням з УХДК. Внаслідок цього знижується рівень холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, кількість продуктів перекисного окиснення ліпідів при одночасному підвищенні рівня глутатіону [45].

Взаємодія УХДК із таурином вносить певну специфіку у механізми реалізації фармакологічного ефекту [43, 44], оскільки утворений комплекс може вже взаємодіяти із більшою кількістю клітинних мішеней, ніж вихідні сполуки. Так, тауроурсодезоксихолева кислота реалізує свій холеретичний ефект в основному за рахунок інтегрин $\alpha 5 \beta 1$ -медійованого шляху [44], при чому відбуваються істотні конформаційні зміни у головному регіоні молекули інтегрину, відповідальному за його активацію. Результати інших досліджень, порівняльного вивчення фармакологічної дії УДХК та ТУДХК також засвідчили зростання біологічної активності внаслідок кон'югації.

На цьому можливості фармакодинамічних взаємодій щодо таурину не вичерпуються. Оскільки основними біологічними механізмами дії цієї амінокислоти, окрім участі

в кон'югації жовчних кислот, є нейромодуляція (агоніст гама-аміномасляної кислоти, ГАМК, та гліцину); стабілізація нейрональних і синаптичних мембран; вплив на розподіл поза- і внутрішньоклітинних потоків іонів кальцію; осморегуляція; кон'югація ретиноїдів і ксенобіотиків; антиоксидантна дія, то таурин може (як агоніст) змінювати вплив ГАМК і гліцину на клітини організму, опосередковано впливати на функціонування трансмембранних клітинних каналів, на синаптичну передачу, модифікувати ефекти сполук, що є антагоністами ГАМК і гліцину, або ж здатні утворювати із таурином кон'югати [39, 40]. Із залученням вищевказаних механізмів таурин здатен знижувати кров'яний тиск та посилювати ефекти антигіпертензивних лікарських засобів (каптоприл, еналаприл, лізиноприл тощо).

Щодо третього складового препарату – екстракту артишоку, то на даний момент наявна інформація про те, що він може посилювати холестерин-знижуючі ефекти інших лікарських засобів, зокрема статинів, підсилюючи їх ефект [41].

Нативне походження усіх активних складових препарату пояснює його відносно добрий профіль безпечності. В організмі людини ефективно працюють системи катаболізму та екскреції надлишкових кількостей даних сполук, які фактично унеможливають їх передозування.

Висновки

1. Сумісне застосування урсодезоксихолевої кислоти, таурину, екстракту артишоку сприятиме реалізації адитивного гепатотропного ефекту даних засобів.

2. На підставі наведених літературних даних можна прогнозувати безпечність застосування фіксованої композиції у складі урсодезоксихолевої кислоти, таурину, екстракту артишоку.

Література

1. Cong W.-M. Surgicopathological classification of hepatic space-occupying lesions: A single-center experience with literature review / W.-M. Cong, H. Dong, L. Tan [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17 (19). – P. 2372-2378.
2. Beuers U. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. / U. Beuers, M. Trauner, P. Jansen, R. Poupon // *J Hepatol.* – 2015. – S25-37.
3. Uvarova K. G. Polymorbidity in clinical practice [Текст] / K. G. Uvarova, M. M. Saprykina [et al.] // *The J. of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series: Medicine*, 2014. – Vol. № 1141, Issue 28. – С. 48-51.
4. Tomeno W. Non-alcoholic fatty liver disease comorbid with major depressive disorder: The pathological features and poor therapeutic efficacy / W. Tomeno, K. Kawashima, Me Yoneda [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 30 (6). – P. 1009-1014.
5. Анохина Г. А. Некоторые аспекты применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с экстрактами растений в лечении заболеваний гепатобилиарной системы / Г. А. Анохина, В. В. Харченко, Н. Д. Опанасюк [и др.] // *Сучас. гастроентерол.* – 2014. – № 1 (75). – С. 31-36.
6. Звягинцева Т. Д. Механізми розвитку та підходи до лікування

дисфункції сфінктера Oddi після холецистектомії / Т. Д. Звягинцева, С. В. Гриднева // *Гастроентерол.* – 2014. – № 2 (52). – С. 38-42.

7. Звягинцева Т. Д. Терапевтические возможности холопланта в лечении дисфункции сфинктера Oddi после холецистэктомии / Т. Д. Звягинцева, Я. К. Гаманенко // *Гастроентерол.* – 2014. – № 4 (54). – С. 117-121.

8. Корнеева О. Н. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом печени / О. Н. Корнеева, О. М. Дранкина // *Рос. мед. вестн.* – 2011. – № 16. – С. 57-67.

9. Радченко О. М. Урсодезоксихолевая кислота: достижения, перспективы та проблеми застосування / О. М. Радченко // *Раціон. фармакогер.* – 2012. – № 2. – С. 28-32.

10. Державний формуляр лікарських засобів / Ред. В. С. Біхар, В. Т. Чулак, В. І. Мальцев [та ін.]. Вип. 4. 2012. – К.: С. 1142-1143.

11. Van der Feen C. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients / C. van der Feen, H. P. van der Doef, C. K. van der Ent [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2016. – Vol. 15 (6). – P. 834-838.

12. Lazaridis K. N. Ursodeoxycholic acid and mechanism of action and clinical use in hepatobiliary disaster / K. N. Lazaridis, G. J. Gores,

- K. D. Lindor // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 35. – P. 131-136.
13. Jackson H. Influence of ursodeoxycholic acid on the mortality and malignancy associated with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study / H. Jackson, M. Solaymani-Dodaran, T. Card [et al.] // *Hepatol.* – 2007. – Vol. 46 (4). – P. 1131-1137.
14. Lindor K. D. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis / K. D. Lindor, K. V. Kowdley, V. A. Luketic [et al.] // *Hepatol.* – 2009. – Vol. 50 (3). – P. 808-814.
15. Анохіна Г. А. Вплив препаратів жовчних кислот та ліпідний обмін у хворих з післяхолецистектомічним синдромом / Г. А. Анохіна, В. В. Харченко // *Сучас. гастроентерол.* – 2016. – № 2. – С. 29-34.
16. Щербинина М. В. Заболевания печени с холестатическим синдромом, болезни желчного пузыря и урсодезоксихолевая кислота. Новые акценты. / М. В. Щербинина // *Сучас. гастроентерол.* – 2016. – № 2. – С. 78-86.
17. Van Stijn M. F. Human taurine metabolism: fluxes and fractional extraction rates of the gut, liver and kidneys // M. F. van Stijn, M. A. Vermeulen, M. P. Siruen [et al.] // *Metabol.* – 2012. – Vol. 61 (7). – P. 1034-1040.
18. Резван В. В. Роль метаболической терапии в современной кардиологии / В. В. Резван, И. С. Васильева // *Кардиол.* – 2016. – Т. 56, № 5. – С. 76-80.
19. Sagara M. Taurine in 24-h urine samples is inversely related to cardiovascular risks of middle aged subjects in 50 populations of the world / M. Sagara, S. Murakami, S. Mizushima [et al.] // *Taurine. Spring. Internat. Publish.* – 2015. – Vol. 9. – P. 623-636.
20. Gebara E. Taurine increases hippocampal neurogenesis in aging mice / E. Gebara, F. Udry, S. Sultan, N. Toni, // *Stem cell res.* – 2015. – Vol. 14 (3). – P. 369-379.
21. Toyoda A. Effects of chronic taurine administration on gene expression, protein translation and phosphorylation in the rat hippocampus / A. Toyoda, H. Koike, K. Nishihata [et al.] // *Taurine 9 Spring. Internat. Publishg.* – 2015. – P. 473-480.
22. Gu Y. Taurine attenuates hippocampal and corpus callosum damage, and enhances neurological recovery after closed head injury in rats / Y. Gu, Y. Zhao, K. Qian, M. Sun // *Neuroscie.* – 2015. – Vol. 291. – P. 331-340.
23. Стаценко М. Е. Эндотелиопротекторные свойства таурина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Н. Н. Шалина, А. А. Винникова // *Кардиоваскул. therap. и профил.* – 2016. – № 15. – С. 38-44.
24. Chien C. F. of herbal medicine used for treatment of liver diseases / C. F. Chien, Y. T. Wu, T. H. Tsai // *Biomed. Chromatograf.* – 2011. – Vol. 25, № 1-2. – P. 21-38.
25. Оковитый С. В. Гепатотропные средства: Современное состояние проблемы / С. В. Оковитый, Д. С. Суханов, А. Ю. Петров, М. Г. Громатцев // *Терапевт. арх.* – 2012. – № 2. – С. 62-68.
26. Kotb M. A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13 (7). – P. 8882-8914.
27. De Luca A. Taurine: the appeal of a safe amino acid for skeletal muscle disorders / A. De Luca, S. Pierno, D. C. Camerino // *J. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 13. – P. 243.
28. Tsvetkova D. D. Investigation of some pharmacological effects of caffeine and taurine in food supplements / D. D. Tsvetkova, R. C. Klisurov, S. A. Pankova [et al.] // *Int. J. Nutrit. Food Sci.* – 2015. – Vol. 4 (1). – P. 18-23.
29. Ben Salem M. Pharmacological studies of artichoke leaf extract and their health benefits / M. Ben Salem, H. Affes, K. Ksouda [et al.] // *Plant Foods Hum. Nutr.* – 2015. – Vol. 70 (4). – P. 441-453.
30. Kulza M. Artichoke – herbal drug / M. Kulza, K. Adamska, M. Senczuk-Przybylowska [et al.] // *Przegl. Lek.* – 2012. – Vol. 69 (10). – P. 1122-1226.
31. Sola S. Modulation of hepatocyte apoptosis: Cross-talk between bile acids and nuclear steroid receptors / S. Sola, J. D. Amaral, M. M. Aranha [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 13. – P. 3039-3051.
32. Sola S. Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGF-beta1-induced apoptosis in rat hepatocytes / S. Sola, J. D. Amaral, R. E. Castro [et al.] // *Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 925-934.
33. Weitzel C. Ursodeoxycholic acid induced activation of the glucocorticoid receptor in primary rat hepatocytes / C. Weitzel, D. Stark, F. Kullmann [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 169-177.
34. Amaral J. D. Role of nuclear steroid receptors in apoptosis / J. D. Amaral, S. Sola, C. J. Steer, C. M. Rodrigues // *Curr. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 16. – P. 3886-3902.
35. Sola S. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor beta1-induced apoptosis of rat hepatocytes / S. Sola, X. Ma, R. E. Castro [et al.] // *J. Mol. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 48831-48838.
36. Sola S. Modulation of nuclear steroid receptors by ursodeoxycholic acid inhibits TGF-beta1-induced E2F-1/p53-mediated apoptosis of rat hepatocytes / S. Sola, R. E. Castro, B. T. Kren [et al.] // *Biochem.* – 2004. – Vol. 43. – P. 8429-8438.
37. Shi Q. Y. Effects of ursodeoxycholic acid on the liver plasma membrane fluidity, hepatic glutathione concentration, hepatic estrogen receptors and receptors progesterone in pregnant rats with ethinylestradiol and progesterone induced intrahepatic cholestasis / Q. Y. Shi, B. H. Kong, K. D. Ma [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2003. – Vol. 38. – P. 680-682.
38. Шейбак В. М. Биологическая роль таурина в организме млекопитающих / В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак // *Мед. новости.* – 2005. – № 10. – С. 15-18.
39. Gohlke H. $\alpha 5 \beta 1$ -integrins are sensors for tauroursodeoxycholic acid in hepatocytes / H. Gohlke, B. Schmitz, A. Sommerfeld [et al.] // *Hepatol.* – 2013. – Vol. 57 (3). – P. 1117-1129.
40. Lambert I. H. Physiological role of taurine – from organism to organelle / I. H. Lambert, D. M. Kristensen, J. B. Holm [et al.] // *Acta Physiol (Oxf).* – 2015. – Vol. 213 (1). – P. 191-212.
41. Wittmer S. M. Bioavailability and pharmacokinetics of caffeoylquinic acids and flavonoids after oral administration of Artichoke leaf extracts in humans / S. M. Wittmer, M. Ploch, T. Windeck [et al.] // *Phytomed.* – 2005. Vol. 12 (1-2). – P. 28-38.

Надійшла до редакції 28.03.2017

УДК 615.32 + 615.91 + 615.065

Н. О. Горчакова, Л. Б. Бондаренко, О. Ю. Галкін

ОБГРУНТУВАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ, ТАУРИНУ ТА ЕКСТРАКТУ АРТИШОКУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

(Огляд літератури)

Ключові слова: комбіноване застосування, урсодезоксихолева кислота, екстракт листя артишоку, таурин, безпе́чність.

У статті наводяться дані щодо розповсюдження захворювань гепатобіліарної системи, а також відомості щодо фармакодинаміки

і механізму дії урсодезоксихолевої кислоти, таурину, екстракту артишоку. Представлений фармакотерапевтичний дизайн комбінованого препарату, що містить як діючі речовини урсодезоксихолеву кислоту 150 мг, екстракт листя артишоку 200 мг, таурину 300 мг та може бути призначений для лікування диспепсичних розладів при функціональних порушеннях жовчовивідної системи, дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом, гастриту з рефлексом жовчі. Надані літературні дані, які стверджують можливості реалізації адитивного ефекту комбінації урсодезоксихолевої кислоти, екстракту листя артишоку, таурину, а також безпе́чність даного сполучення.

Н. А. Горчакова, Л. В. Бондаренко, О. Ю. Галкин
ОБОСНОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ, ТАУРИНА И ЭКСТРАКТА АРТИШОКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ
(Обзор литературы)

Ключевые слова: комбинированное применение, урсодезоксихолевая кислота, экстракт листьев артишока, таурин, безопасность.

В статье приводятся данные относительно распространённости заболевания гепатобилиарной системы, а также сведения относительно фармакодинамики и механизма действия урсодезоксихолевой кислоты, таурина, экстракта артишока. Представленный фармакотерапевтический дизайн комбинированного препарата, который содержит в качестве действующих веществ урсодексохоловую кислоту 150 мг, экстракт листьев артишока 200 мг, таурин 300 мг и может быть назначенным для лечения диспептических расстройств при функциональных нарушениях желчевыводящей системы, дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, гастрита с рефлюксом желчи. Представлены литературные данные, которые подтверждают возможность реализации аддитивного эффекта комбинации урсодезокситаурина, а также безопасность данного сочетания.

N. A. Gorchakova, L. V. Bondarenko, A. Ju. Galkin
GROUNDS OF SAFETY USE OF URSODEZOXYHOLIC ACID, TAURINE AND EXTRACTUM FOLII ARTISHOKE COMBINATION IN HEPATOBILIARY SYSTEM DISEASES
(Literature review)

Keywords: combine use, ursodeoxyholic acid, extractum folii Artishoke, taurine, safety.

Data on prevalence of hepatobiliary system diseases and the information about pharmacodynamics and mechanisms of action of ursodeoxyholic acid, taurine and extractum folii artishoke are presented in the review. The pharmacotherapeutic structure of combined drug is represented by active substances of ursodeoxyholic acid 150 mg, folii Artishoke 200 mg, taurine 300 mg. This drug may be prescribed for the treatment of dyspepsia in functional disturbances of hepatobiliary system, hypokinetic type of biliary dyskinesia, gastritis with the rephlux. Literature data confirmed the possibility of additive effect of realization of ursodeoxyholic acid, taurine and extractum folii Artishoke combination and its safety.



УДК 615.07+615.015+616.98

МУКОЗОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДУБА НА КИШЕЧНИК КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

- А. В. Бочаров, к. мед. н., доц. каф. хирург.
- Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

Вступление. При гепато-билиарной патологии наблюдаются нарушения состояния многих органов и систем (так называемые гепато-органные синдромы) [1-3]. Не является исключением в этом плане и кишечник [4-8]. Известно лечебно-профилактическое действие на кишечник при гепато-билиарной патологии ряда гепатопротекторов [9-11]. Нами был предложен гепатопротектор, основу которого составляют фенольные соединения из древесины дуба, обладающие мощным антиоксидантным действием [12].

Целью настоящего исследования было определение мукозопротекторного действия этого гепатопротектора на слизистую оболочку кишечника крыс с экспериментальным токсическим гепатитом.

Материалы и методы исследования

Нами был использован экстракт «Дубовый» производства ООО «Серсиаль» (Украина) [13]. Эксперименты были проведены на 21 белой крысе линии Вистар (самки 7 месяцев, средняя живая масса 216 ± 12 г), распределенных в 3 равные группы: 1-ая – контроль (интактные), 2-ая и 3-я группы с токсическим гепатитом, который воспроизводили путем в/брюшинного введения гидразин сульфата

в дозе 50 мг/кг в течение 3-х дней – на 8-й, 9-й и 10-й дни опыта [14]. Крысы 3-й группы с первого дня получали с питьевой водой экстракт «Дубовый» в дозе 10 мл/кг. Продолжительность опыта составила 14 дней, после чего крыс умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

Участок тощей кишки и толстую (поперечно-ободочную) кишку промывали холодным 0,9 % раствором NaCl от содержимого и соскабливали слизистую оболочку. В сыворотке крови определяли уровень печеночных маркеров [15]: содержание билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). В гомогенатах слизистой тонкой и толстой кишок определяли уровень биохимических маркеров воспаления [16]: содержание малонового диальдегида (МДА) и активность эластазы; активность уреазы (показатель микробного обсеменения) [17], активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [18], активность антиоксидантного фермента каталазы [16]. По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [16], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [19].