

АНТИОКСИДАНТНАЯ ПРОТИВОИНФЛАММАГЕННАЯ ЗАЩИТА И ГЕПАТОПРОТЕКЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОСНОВА АЛИМЕНТАРНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Н.В. Великая¹, кандидат мед. наук, С.Т. Омельчук¹, доктор мед. наук, профессор,
В.Н. Залесский², кандидат мед. наук**

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

²Национальный научный центр “Институт кардиологии
им. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины, г. Киев, Украина

Резюме. В аналитическом исследовании представлен обзор эффективности различных натуральных продуктов, которые, обладая антиоксидантной противовоспалительной активностью, участвуют в защите печеночной ткани от повреждения, вызванного многими токсическими соединениями, в том числе этанолом, ацетаминофеном, четыреххлористым углеродом, тиацетамидом и другими токсикантами.

Ключевые слова: гепатопротекция, грейпфрут, спирулина, прополис, ромашка, глюкозы, болезни печени, антиоксидантная противовоспалительная защита.

Введение. Неблагоприятная экологическая обстановка, опасность химического загрязнения окружающей среды веществами техногенного происхождения прямо и опосредованно оказывают токсическое действие на живые организмы. Техногенные загрязняющие вещества приводят к изменению биохимических реакций, протекающих в организме человека, что вызывает развитие разнообразных патологических процессов [1, 64]. Изменения активности печеночных ферментов (вследствие влияния веществ техногенного происхождения) приводят к снижению детоксикационной функции печени. На фоне этого чужеродные вещества могут оказывать значительное повреждающее воздействие на печеночную ткань, приводящее к формированию ее токсического поражения [4, 64].

Несмотря на огромные достижения современной медицины, не существует абсолютно эффективных лекарств, которые стимулируют печеночные функции или помогают регенерировать клетки печени. В настоящее время активно исследуется роль натуральных продуктов растительного происхождения (черника, клюква, виноград, грейпфрут, сине-зеленые водоросли, пчелиный клей, ромашка, овсяная мука, фрукты и др.) в защите печени от повреждений, вызванных этанолом, ацетаминофеном, четыреххлористым углеродом, тиацетамидом и другими токсическими соединениями [6, 64].

Грейпфрут. Грейпфрут относится к семейству рутовых (цитрусовых), научное название которого — *Citrus paradisi*. Считается что грейпфрут родом с острова Барбадос. В настоящее время он культивируется в Мексике, Испании, Марокко, Израиле, Иордании, Южной Африке, Бразилии и на Ямайке, а также в некоторых странах азиатского континента [29]. Плоды широко используются как сезонные фрукты, и сок на их основе (в целях сопровождения рационов питания) также применяются в традиционной и народной медицине во многих странах как противомикробное, противогрибковое, противовоспалительное, антиоксидантное, противовирусное, вяжущее средство, а также в качестве консерванта [48].

Исследования последних десятилетий показали, что вещества, содержащиеся в грейпфрутах, могут способствовать активации клеточной регенерации, снижению уровня холестерина, детоксикации организма от ксенобиотиков, а также для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ревматоидного артрита, контроля массы тела, профилактики злокачественных новообразований [29, 48, 52].

Грейпфрутовый сок — прекрасный источник фитохимических соединений и питательных веществ, которые способствуют поддержанию здорового питания. Он содержит значительное количество витамина С, фолиевой кислоты, фенольной кислоты, калия, кальция, железа,

лимоноидов ("limonoides"), терпенов, монотерпенов и "D — glucaric acids".

Красные и розовые сорта также содержат бета-каротин и ликопин, антиоксиданты, которые организм может превращать в витамин А [29]. В составе сока грейпфрута наибольшее содержание флавоноида нарингина, который усваивается организмом в качестве нарингенина. [41,59].

Оказалось, что именно нарингин и нарингенин способствуют высокому гепатопротекторному потенциалу. Как известно [57], на моделях язвообразования слизистой оболочки пилорического отдела желудка у крыс нарингенин существенно уменьшал повреждения. Этот факт позволил предположить наличие защитного действия этого флавоноида, связанного с ингибированием образования и выброса эндогенного гистамина в слизистой оболочке у животных.

В 2004 году другие исследователи подтвердили гепатопротекторное свойство нарингенина, выявив его защитный потенциал при индуцированном диметилнитрозамином (DMN) поражении печени крыс. Пероральное введение нарингенина (20 и 50 мг/кг) ежедневно в течение 4 недель тормозило процесс DMN-индуцированного повреждения печеночной паренхимы и восстанавливало уровни аланинаминотрансферазы (АлАт), аспаратаминотрансферазы (АсАт), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, альбумина сыворотки крови и малонового диальдегида (МДА) в печени. Также нарингенин обладал гепатопротекторным и антифиброгенным действием, что, по мнению авторов, безусловно, полезно для предупреждения возникновения печеночного фиброза [43].

В дальнейшем было выявлено: этот флавоноид является мощным биологически активным соединением, способным снижать уровни сывороточных АлАт и АсАт, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), тиобарбитуровой кислоты, диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, белковых карбонильных соединений, билирубина, ЩФ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ферментов Фазы 1 детоксикации ксенобиотиков, а также способствовать повышению активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (GPx), глутатионредуктазы (GRx), глутатион-S-трансферазы (GST), алкогольдегидрогеназы (АДГ) и альдегиддегидрогеназы (ALDH) на фоне повышения уровней витаминов (С и Е) и ферментов Фазы 2 детоксикации ксенобиотиков у крыс с этанол-ассоциированным воздействием (по сравнению с контролем) [34, 35].

Ранее проведенный анализ регулирования липидного и этанольного метаболизма у крыс самцов Spagul-Dowley [66] показал, что нарингениновые добавки существенно снижали в плазме концентрацию этанола с одновременным увеличением ALDH на фоне снижения триглицеридов

в печени и плазме крови. Добавки нарингенина значительно повышали содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (холестерин — HDL) и соотношения HDL/триглицериды. Следовательно, нарингенин способствовал торможению негативного влияния этанола путем активизации антиоксидантной системы печени [66].

Черника/Клюква. Ягоды черники и клюквы составляют достаточно большую долю потребления в рамках обычного рациона питания, который включает их в виде свежих или замороженных форм, а также в качестве добавок в консервированные йогурты, напитки, фрукты, джемы и желе. Следует отметить, что в последние годы потребление населением ягодных экстрактов увеличилось в составе функциональных пищевых продуктов и диетических добавок. К ягодам с мягкой мякотью относятся ежевика, черная малина, красная малина, земляника, черника и клюква [45]. Потенциальные положительные эффекты, которых можно достигнуть при потреблении этих продуктов, были позиционированы при сердечно-сосудистой патологии, нейродегенеративных процессах, болезнях желудочно-кишечного тракта, ожирении [65]. Среди биологически активных соединений ягодных экстрактов, обладающих профилактическими свойствами, выявлены: флавоноиды, дубильные вещества (проантоцианидины, эллагитанины, галлотанины), стилбены, фенольные кислоты, а также пропектины и пектины (обладающие энтеросорбционными свойствами) [45]. Из всех этих соединений наиболее изучены антоцианы (пигменты ягод), обладающие антиоксидантной, противовоспалительной и антиканцерогенной активностью [45, 54].

Известно, что в патогенезе заболеваний печени, вызванных влиянием разнообразных ксенобиотиков, важнейшими факторами являются окислительный стресс и дисфункция клеточного иммунитета [16]. Ядерный фактор Nrf2 является важнейшим участником процесса транскрипции. Он регулирует реакции окислительного стресса в условиях функционирования двух ферментов антиоксидантной защиты (HO⁻¹ и Nqo1) [7, 71, 73]. В одной из публикаций авторы анализируют возможные защитные свойства черники, касающиеся функционирования печени и влияния на клеточный иммунитет. Скармливание экстракта черники в течение 21 суток 6-8 недельным крысам-самцам (линия Kunning) существенно повышало экспрессию регулируемых Nrf2 антиоксидантных ферментов (HO-1 и Nqo1), а также содержание CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов на фоне увеличения селезеночного индекса, а также повышение пролиферации лимфоцитов, увеличение печеночной СОД и снижение МДА. Авторы предположили, что потребление этих ягод защищает гепатоциты от окислительного стресса и модулирует функциональную активность Т-клеток [73].

К числу часто употребляемых видов ягод относится **клюква**. В экспериментальных исследованиях применение клюквенного экстракта в дозе 7 мг/кг оказалось эффективным для нормализации активности АлАт и АсАт и концентрации билирубина в эксперименте с четыреххлористым углеродом (CCl_4). Аналогичным образом удалось предотвратить накопление мембранных липидов, продуктов перекисного окисления липидов в печени крыс, в результате чего, по мнению авторов, удалось сохранить ультраструктуру митохондрий печеночных клеток [17].

В составе ягод, овощей, фруктов и семян растений обнаружен широкий спектр биологически активных веществ — антоцианов и проантоцианидинов. В исследованиях установлен защитный эффект этих соединений (содержащихся в бруснике) против индуцированных диметилнитрозаминном (DMN) поражений печеночной ткани у крыс [67]. Под воздействием проантоцианидина (20 мг/кг) ежедневно в течении 4-х недель отмечено значительное снижение уровней сывороточных АлАт, АсАт, ЩФ и билирубина, существенно повышенных после DMN-индуцированного поражения на фоне нормализации уровней сывороточного альбумина и уменьшения уровня MDA в печени животных.

Виноград (кожура, косточки). Виноград — незаменимый продукт в питании человека. Его выращивание распространено фактически по всем континентам [2]. Известно более 3000 сортов винограда в мире, хотя не все они обладают одинаковой пищевой ценностью [10, 70]. Виноградные ягоды и листья виноградных кустов — колоссальный источник витаминов (С и В), минералов (магний, кальций, сера, медь, марганец и др.), углеводов (глюкоза, фруктоза), флавоноидов (кверцетин) и ресвератрола, что позволило некоторым авторам считать виноград не только пищей, но и лекарством [2, 20, 32]. Различные части этого растения, особенно виноградные ягоды, получили широкое распространение в профилактике многих хронических неинфекционных заболеваний человека, включая опухолевые процессы [2, 5].

Первые исследования по гепатопротекции касались изучения антиоксидантных свойств кожуры и семян виноградных ягод в условиях интоксикации алкоголем. В ходе эксперимента на лабораторных животных (крысы) сравнивали две группы. Первая — получала растертые образцы сухой кожуры и семян винограда в 5% водно-спиртовом растворе в условиях неограниченного питьевого режима. Вторая группа — контрольная — получала 5% водно-спиртовый раствор. По сравнению с контрольной в первой группе фиксировалась отсрочка на 5-7 дней токсического повреждения печени с увеличением печеночной массы на 36,68 %, а во

второй группе наблюдалось умеренное развитие признаков окислительного стресса и липопероксидации [63].

В дальнейшем были изучены свойства натурального виноградного сока (сырого) и после его тепловой обработки. Оказалось, что натуральный виноградный сок более активно, чем обработанный, способствовал повышению активности СОД и КАТ в плазме и ткани печени у животных в сравнении с контролем [37]. Включение в питьевой режим натурального и обработанного сока из черного винограда индуцировало более высокий антиоксидантный эффект по сравнению с соком из белых виноградных ягод. Выявлена положительная корреляция между активностью СОД в плазме крови и содержанием ресвератрола и антоцианов в натуральном виноградном соке, что позволило авторам высказать предположение о важной роли этого напитка в повышении антиоксидантной защиты от алкоголя [19].

Наряду с анализом защитных свойств натурального виноградного сока проведена оценка гепатопротекторного и антиоксидантного эффектов глутатиона против этанол-индуцированного окислительного стресса путем измерения в поврежденной печени и сыворотке крови маркерных ферментов — АсАт, АлАт, ГГТ, ЛДГ, а также ферментов антиоксидантной защиты (ГШ, GRx, СОД, GST, GPx и MDA) у экспериментальных животных (крысы) [22]. Полученные результаты по 4 группам животных [I (контроль), II (20% этанол), III (15% глутатион) и IV (20% этанол + 15% глутатион)] показали, что уровни всех сывороточных маркерных ферментов были существенно повышены во II (по сравнению с I) группе, а значительное их снижение отмечено в группе IV. Кроме того, выявлено, что добавки глутатиона в продукты питания восстанавливало этанол-индуцированное повышение молекул MDA. Это подтверждает целесообразность применения глутатиона и натурального виноградного сока в качестве важного антиоксидантного дополнения к рациону питания для профилактики окислительного повреждения тканей, снижения липопероксидации и/или ингибирования накопления индуцированных свободных радикалов [22].

Ресвератрол из виноградных семян оказывал защитное действие в контроле хронической интоксикации этанолом [38], а также уменьшении негативного эффекта канцерогенных соединений, в частности азоксиметана [30]. В первом исследовании авторы оценивали возможности ресвератрола, содержащегося в диетических добавках (ДД), ослаблять перекисное окисление липидов в результате окислительного повреждения печени 35 % раствором этанола. Ежедневное в течение 6 недель внутрибрюшинное введение этанола приводило к увеличению MDA в печени, сердце, мозге

и яичниках у животных. Однако после введения этим животным этанола с ресвератролом (5 г/кг) достигалось снижение уровней МДА во всех исследуемых органах, что свидетельствует об ингибировании ресвератролом этанол-индуцированной липопероксидации и о его защитных свойствах — профилактике окислительного повреждения.

Ромашка. Ромашка (*Matricaria chamomilla*, *Chamomilla recutita*) — растение из семейства Астровых, родом из Европы, получившая распространение по всему миру за исключением тропических и полярных регионов [51]. Целебные свойства ромашки использовали с древних времен в Египетской и Греческой цивилизациях и только в настоящее время выявлено ее антисептическое, противовоспалительное, седативное и антиканцерогенное действие [46]. В состав нутриентов растения входят флавоноиды, апигенин, кверцетин [33, 46, 72]. Эфирные масла, извлеченные из цветков ромашки, содержат такие соединения как бисаболол, хамазулен, циклические сесквитерпены, терпены [31, 46, 50].

Выявлено более 100 компонентов эфирных масел ромашки, биологическая активность которых связана с антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами [48]. Ромашка — один из самых популярных компонентов чаев в мире и используется традиционно в лечебных целях. Оказалось, что чай из ромашки может модулировать активность печеночного цитохрома P450. В экспериментальных исследованиях установлено, что 2 % ромашковый чай (при постоянном доступе животных к поилке) на протяжении 4 недель повышал активность метаболизирующего фермента CYP 1A2 по сравнению с контролем (вода) [48].

Оценивая защитные свойства вводимого перорально водно-спиртового экстракта из корзинок *Chamomilla recutita* от парацетамол-индуцированного повреждения печени белых крыс, был изучен механизм действия экстракта по содержанию глутатиона в печеночной ткани и периферической крови, активности Na^+ - K^+ -АТФаз, маркерных ферментов, уровня билирубина, гликогена в сыворотке крови. Выявленный гепатопротекторный эффект экстракта ромашки, по мнению авторов, был связан с нормализацией нарушенной функциональной активности клеточных мембран [28].

Этот же экстракт оказался эффективным в защите против развития этанол-индуцированного язвообразования на слизистой оболочке желудка крыс (самцов линии Вистар). Гистологический анализ свидетельствовал о практически полном устранении этанол-индуцированных дегенеративных изменений слизистой оболочки стенки желудка, а также дезорганизации клеточных ядер эпителиоцитов и железистой морфологии в участках эрозивного повреждения у животных, получавших

экстракт *Chamomilla recutita* [9]. В дальнейших экспериментальных исследованиях было изучено влияние другого экстракта ромашки *Matricaria chamomilla* на окисление липидов и состояние антиоксидантных ферментных систем (уровней АсАт, АлАт, МДА, СОД, GSH) у крыс после нанесения им CCl_4 -индуцированного повреждения. При использовании экстракта ромашки в дозе 200 мг/кг достигнуто существенное снижение объема повреждения печеночной ткани, вызванного CCl_4 , а также выраженности окислительного стресса, что положительно повлияло на изменение уровней антиоксидантных ферментов [8].

Спирулина. Спирулина относится к сине-зеленым водорослям (*Spirulina maxima*, *Spirulina platensis*, *Spirulina fusiformis*), которые свободно плавают в пресной воде. Эти цианобактерии, принадлежащие к классу *Cyanophyceae oscillatoriales*, содержат следующие компоненты: белки (60-65 % сухой массы) с незаменимыми аминокислотами; полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая кислота); витамины B_{12} и E; полисахариды; минералы (макроэлементы Na, K, Ca, микроэлементы Fe, Mn, Se); пигменты (хлорофилл, с-фикоцианин, β -каротин, лютеин и зеаксантин). Как правило, содержание фитохимических соединений варьирует, однако в биомассе водорослей всегда присутствует повышенное содержание с-фикоцианина (12,6 % сухой массы) и зеаксантина [58].

В настоящее время спирулина культивируется для использования в пищевых целях, а промышленное значение получило использование *Spirulina maxima*, *Spirulina platensis*, *Spirulina fusiformis* [58]. Спирулину применяют со времён цивилизации ацтеков в Латинской Америке и в регионе центральной Африки племенами, населяющими территории вокруг озера Чад. В 1996 году ВОЗ объявила спирулину лучшим продуктом для использования в будущем. Она обрела популярность благодаря высокому содержанию белков и витаминов [21]. Спирулина по праву считается безопасным продуктом и важнейшим ингредиентом многочисленных нутрицевтиков.

К числу биологических эффектов спирулины относятся ее антиоксидантные, противовоспалительные, гиполипидемические, гипотензивные, сахароснижающие, противомикробные, нейропротективные, антианемические, иммуномодулирующие свойства.

Несмотря на многовековую историю применения спирулины, только в 2005 году были изучены ее гепатоатеропротективные свойства после выделения каротиноидов из микроводорослей, содержащих *Spirulina platensis* [53]. Эти каротиноиды смешивали с оливковым маслом и водили перорально крысам в дозе 100 мг/кг. Оценку гепатопротекторного влияния водорослей проводили с использованием следующих биохимиче-

ских показателей: активности сывороточных трансаминаз (сывороточной глутаматоксалоацетат трансаминазы, ГОТ и сывороточной глутамат пируват трансаминазы, ГПТ); содержания общего альбумина сыворотки и общего белка. Дизайн эксперимента включал исследования, проведенные на трех группах животных (крысы): первая группа — CCl_4 -индуцированное повреждение + спирулина, вторая — CCl_4 -индуцированное повреждение + синтетический β -каротин в той же дозе, третья — контрольная — CCl_4 -индуцированное повреждение. У животных третьей CCl_4 -индуцированной группы, содержащихся в условиях обычного рациона питания, выявлено существенное снижение содержания общего белка (3,92 мг/кг), повышение активности трансаминаз ГОТ и ГПТ (128,68 ед/мл и 171,52 ед/мл, соответственно). Аналогичная динамика показателей выявлена у животных второй группы. В то же время у животных первой группы каротиноиды из спирулины способствовали повышению содержания белка в крови до 6,32 мг/мл на фоне снижения активности трансаминаз. Только природные (а не синтетические) каротиноиды способствовали снижению активности трансаминаз на фоне повышения содержания общего белка, что свидетельствовало, по мнению авторов, о более выраженном гепатопротекторном действии природных каротиноидов спирулины по сравнению с синтетическим β -каротином [53].

Несколько позже была проведена оценка гепатопротекторного эффекта этанолового экстракта *S.lonar* (EESLO) на ущерб, связанный с хроническим воздействием парацетамола у крыс. Установлено, что восстановление печеночных повреждений по данным показателей СОД и КАТ, GST, АсАт, АлАт было связано с механизмом антиоксидантной защиты [42].

Анализ спектра защиты биологически активными соединениями спирулины (*S. platensis*) от других интоксикаций (хлорид ртути, цисплатин), приводящих к печеночному некрозу и вакуолизации цитоплазмы, показал снижение в крови уровней гидроперекисей, АсАт, АлАт, ЩТ, ТС, TG, липопротеинов очень низкой плотности и МДА, чему способствовали антиоксидантные свойства *S. Platensis* [12]. Наряду с этим отмечен защитный эффект спирулины (*S.platensis*) в сочетании с витамином С, позволивший снизить уровни печеночных маркеров (исходно повышенных в результате токсического влияния препарата цисплатин), а также ограничить степень выраженности гистопатологических нарушений в почечной паренхиме [14].

Некоторые авторы считают, что за гепатопротекторные эффекты спирулины отвечают фенольные соединения, являющиеся основными вторичными метаболитами и обладающие высоким терапевтическим потенциалом [39]. Исследование гепатопротекторного влияния биомассы *S.platen-*

sis, обогащенной фенольными соединениями (умеренно — SP1, избыточно — SP2), против острого CCl_4 -индуцированного токсического гепатита у крыс показало снижение в крови уровней ферментов АлАт, АсАт и МДА. Причем, SP2-вариант с фенольным обогащением был более мощным, чем SP1 в защите печени от токсического поражения, обусловленного CCl_4 влиянием на фоне защищенной ультраструктуры гепатоцитов.

Прополис. Смолистое вещество прополис является сбором пчёл с разных частей растений (побегов, цветков) [25], а также продуктом метаболизма пчёл [25], который используется пчёлами в качестве герметика в ульях [3, 24]. По химической структуре прополис — это липофильный материал, по физическим свойствам при низких температурах — твердый и хрупкий, а при высоких — мягкий и липкий (отсюда название — пчелиный клей). Он имеет приятный ароматный запах и различается по цвету в зависимости от его происхождения и созревания [15]. Этанольный экстракт прополиса (известен как бальзам) наиболее распространен, однако применяются и другие ингредиенты для разведения и идентификации многочисленных компонентов прополиса, среди которых известны: воски, смолы, ароматические масла, пыльца, флавоноиды, терпеноиды и другие органические соединения [3].

Известны свидетельства использования прополиса в народной медицине, начиная с 300 лет до н.э. [15]. Однако только в последние десятилетия были научно обоснованы и доказаны его антиоксидантные, противовоспалительные, противомикробные и иммуномодулирующие свойства [3, 5]. В качестве напитка здоровья прополис стал использоваться в пищевом рационе для профилактики мультифакторных хронических заболеваний, в том числе злокачественных новообразований [3, 23]. Обладая широким спектром (более 300 компонентов) биоактивных соединений, он является промотирующим фактором для здоровья человека и идеальным гепатопротекторным соединением.

В условиях развития острого токсического гепатита у мышей, индуцированного пероральным приемом парацетамола (600 мг/кг), применение 95 % экстракта прополиса в дозировках 25, 50 и 100 мг/кг массы животного способствовало существенному снижению активности АлАт в сыворотке и уменьшению концентрации GSH в печёночной ткани на фоне торможения повреждения почечной паренхимы. Уровни АлАт и ГШ достигали $65,1 \pm 5,36$ и $538 \pm 0,30$ под влиянием экстракта прополиса (в дозе 100 мг/кг массы тела животного) по сравнению с контролем (уровни АлАт $89,0 \pm 3,77$ и уровни GSH $3,44 \pm 0,47$ соответственно) [27].

В последующих экспериментах на крысах был подтвержден гепатопротекторный эффект кубин-

ского красного прополиса против токсической дозы ацетаминофена, с восстановлением функциональной активности печени. Аналогично был обнаружен защитный эффект липидного экстракта цветочной пыльцы против парацетамол-индуцированной гепатотоксичности у мышей [18].

При CCl_4 -индуцированном поражении печени у крыс выявлен положительный эффект 95 % спиртового экстракта красного прополиса в дозировке 25 мг/кг. В ответ на воздействие прополиса отмечено снижение уровней активности АлАт и МДА в сыворотке крови (до $34,1 \pm 4,2$), по сравнению с контролем (CCl_4 — $117,7 \pm 3,6$) на фоне уменьшения концентрации ТГ [61]. Подобное снижение АлАт и АсАт под влиянием экстракта прополиса выявлено при алкогольной интоксикации у животных [62].

Гепатопротекторная активность водного экстракта бразильского прополиса против CCl_4 -индуцированной токсичности оказалась несколько ниже [13] *in vivo* и *in vitro*. Как выяснилось, ответственными за защиту клеток печени являются 4 производные дикaffeоловой кислоты: 1) methyl-3,4-di-o-caffeoylquinic acid; 2) 3,4-di-o-caffeoylquinic acid; 3) methyl-4,5-di-o-caffeoylquinic acid; 4) 3,5-di-o-caffeoylquinic acid, выявленные методом химического фракционного анализа [13].

Углубленное изучение гепатопротекторного действия спиртового экстракта бразильского прополиса от влияния D-галактозамин-индуцированного поражения печени у крыс выявило отчетливый эффект этого смолистого вещества в дозировке 30 мг/кг массы животного [68]. Спиртовый экстракт прополиса (10 мг/кг) существенно ингибировал повышенные уровни GOT, GPT и TGS при алкоголь-индуцированном поражении печеночной ткани у крыс [44] и в культуре гепатоцитов [47].

Анализ 9 образцов прополиса из Китая, Нидерландов, Перу и Бразилии выявил их эффект защиты гепатоцитов *in vitro* от D-галактозамин-индуцированной клеточной гибели при использовании спиртовых (но не водных) экстрактов [11]. Эти данные свидетельствовали о том, что как спиртовый, так и водные экстракты прополиса могут обладать гепатопротекторным действием от влияния токсических соединений, таких как CCl_4 , парацетамол, D-галактозамин, а также, как оказалось в дальнейшем, от D-галактозамин/липолисахаридной и пестицид-индуцированной интоксикации [26].

Полисахариды (β -глюканы). Бета-глюканы относятся к полисахаридам, которые локализованы в промежуточном слое клеточной стенки дрожжей, водорослей, грибов и зерновых культур (например, в перловой и овсяной муке) [49,74]. В последние годы была выявлена их иммунологическая активность [40], что привлекло пристальное внимание ученых. Полисахариды были классици-

рованы как модуляторы биологического ответа (biological response modifiers, BRS) [60]. Наряду с этим известен антимикробный, противовирусный, противовоспалительный, противопаразитарный, антиоксидантный, противоопухолевый, антимуtagenный, антигенотоксический потенциал бета-глюканов [36, 49].

Первое исследование гепатопротекции полисахаридов относится к 2007 году [55], когда применение бета-глюкана ламинарий позволило осуществить защиту от LPS (липолисахариды стенки *E.coli*) — индуцированной гепатотоксичности. Диета с β -глюканом (из бурых водорослей) у экспериментальных животных (крысы), использованная у них за 20 суток до введения LPS (10 мг/кг), позволила избежать развития выраженной гепатотоксичности благодаря модуляции иммунных реакций в печеночной ткани и снижения секреции провоспалительных медиаторов. Авторы [55] обосновали достигнутые результаты прямым влиянием бета-глюкана из морских водорослей на клетки иммунной системы (пероксидаза-позитивные клетки и ED2-позитивные клетки) или косвенным действием через механизм вовлечения пищевых волокон [55].

В тоже время, β -D-глюкан («paramylon»), извлеченный из *Euglena gracilis* Z4, который использовали перорально в диапазоне дозировок 1000-2000 мг/кг у крыс после CCl_4 -индуцированного поражения печени, ингибировал развитие жировой дистрофии и печеночного некроза, вызванных влиянием токсиканта. Предшествующее действию токсиканта введение парамилон также снижало индекс апоптоза гепатоцитов и ферментативную активность (СОД, КАТ и GPT). Эти данные свидетельствовали о том, что парамилон оказывает протективное действие благодаря антиоксидантному механизму защиты от острых печеночных поражений, индуцированных хлорорганическими соединениями [69].

Заключение. Данные литературы содержат веские доказательства гепатопротекторной эффективности биологически активных компонентов некоторых плодов и растений, смолистых веществ, полисахаридов, присутствующих в клеточной стенке дрожжей, водорослей и зерен злаковых культур от влияния токсических соединений. Эти данные могут рассматриваться как возможность натуропатической профилактики и коррекции токсических повреждений печени различной этиологии в медикаментозно-диетической терапии пациентов с заболеваниями печени, лечебно-профилактическом питании лиц, контактирующих в производственных условиях с гепатотоксическими веществами и соединениями, а также в профилактическом питании населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах. Биологически активные вещества неко-

торых плодов, растительных культур и других природных источников могут стать разумной альтернативой аллопатическим лекарственным средствам не только в плане эффективности, но и безвредности. Последующий углубленный поиск новых природных соединений в пищевых продук-

тах растительного происхождения, а также проведение в рамках доказательной медицины предклинических и клинических исследований позволит определить их безопасность и ширину спектра клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Забродский П.Ф. Иммуностимулирующие свойства полиоксидония при остром отравлении антихолинэстеразными токсичными химикатами / П.Ф. Забродский, В.Г. Мандыч, В.Г. Германчук // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2006. — Т. 69, № 6. — С. 37–39
2. Залесский В.Н. Фитонутриентология красного виноградного вина: молекулярные механизмы действия и медицинского применения расвератролов — "молекул жизни" (основы молекулярной энотерапии) (Этюды соврем.молекуляр. энотерапии; Вып. 2) / В.Н. Залесский, Н.В. Мазепа // Віпол, 2008. — 208 с.
3. Залесский В.Н. Пчелиный мед и прополис-продукты пчеловодства: противоопухолевые иммуномодуляторы с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами / В.Н. Залесский, Н.В. Великая // Проблеми харчування. — 2013. — № 2(39). — С. 35–47.
4. Зайцева Н.В. Диагностические аспекты идентификации опасности алифатических хлорированных углеводов для здоровья детей / Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, Т.В. Нурисламова // Гигиена и санитария. — 2004. — № 1. — С. 66–67.
5. Залесский В.Н. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении хронических неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи: Монография / В.Н. Залесский, Н.В. Великая, С.Т. Омельчук / В. — Винница: Нова Книга, 2014. — 734 с.
6. Зиновьева В.Н. Коррекция мутагенного действия кверцетина природными и синтетическими фенолсодержащими антиоксидантами / В.Н. Зиновьева, А.А. Спасов // Вопр. биол. медицины и фарм. химии. — 2005. — № 1. — С. 45–47.
7. HMOX1 and NQO1 genes are upregulated in response to contact sensitizers in dendritic cells and THP-1 cell line: role of the Keap1/Nrf2 pathway / N. Ade, F. Leon, M. Pallardy [et al.] // Toxicol Sci. 2009. — № 107. — P. 451–460.
8. Aksoy L. Effects of *Matricaria chamomilla* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems, and key liver enzymes in CCl₄-treated rats / L. Aksoy, N.B. Sözbilir // Toxicol. Environ.Chem. — 2012. — № 94. — P. 1780–1788.
9. Al-Hashem F.H. Gastroprotective effects of aqueous extract of *Chamomilla recutita* against ethanol-induced gastric ulcers / F.H. Al-Hashem // Saudi Med J. — 2010. — № 31. — P. 1211–1216.
10. Arroyo-García R. Multiple origins of cultivated grapevine (*Vitis vinifera* L. ssp. *sativa*) based on chloroplast DNA polymorphisms / R. Arroyo-García, L. Ruiz-García // Med. Ecol. — 2006. — № 15. — P. 3707–3714.
11. Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China / A.H. Banskota [et al.] // J. Ethnopharmacol. — 2000. — № 72(1-2). — P. 239–246.
12. Bashandy S.A. Hepatoprotective and hypolipidemic effects of *Spirulina platensis* in rats administered mercuric chloride / S.A. Bashandy, I.M. Alhazza, G.E. El-Desoky, Z.A. Al-Othman // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. — 2011. — № 5. — P. 175–182.
13. Four di-O-caffeoylquinic acid derivatives from propolis. Potent hepatoprotective activity in experimental liver injury models / P. Basnet, K. Matsushige, K. Hase [et al.] // Biol. Pharm. Bull. — 1996. — № 19. — P. 1479–1484.
14. Bhattacharyya S. The hepatoprotective potential of *Spirulina* and vitamin C supplementation in cisplatin toxicity / S. Bhattacharyya, P. Mehta // Food Funct. — 2012. — № 3. — P. 164–169.
15. Castaldo S. Propolis, an old remedy used in modern medicine / S. Castaldo, F. Capasso // Fitoterapia. — 2002. — № 73(Suppl. 1). — P. S1–S6.
16. Cederbaum A.I. Role of oxidative stress in alcohol-induced liver injury / A.I. Cederbaum, Y. Lu, D. Wu // Arch Toxicol. — 2009. — № 83. — P. 519–548.
17. Cheshchevik V.T. Rat liver mitochondrial damage under acute or chronic carbon tetrachloride induced intoxication: protection by melatonin and cranberry flavonoids / V.T. Cheshchevik, E.A. Lapshina, I.K. Dremra [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2012. — № 261. — P. 271–279.
18. Czarnecki R. Hepatoprotective effects of the lipid flower pollen extract (LEPK) in paracetamol intoxication in mice / R. Czarnecki, T. Librowski, M. Polanski // Folia Med. Cracov. — 1997. — № 38. — P. 53–61.
19. Intake of purple grape juice as a hepatoprotective agent in Wistar rats / C. Dani, L.S. Oliboni, M.A. Pasquali [et al.] // J. Med. Food. — 2008. — № 11. — P. 127–132.

20. Nutraceutic properties and polyphenolic profile of berry skin and wine of vitisvinifera / M. De Nisco, M. Manfra, A. Bolognese [et al.] // *Food Chem.* — 2013. — № 140. — P. 623–629.
21. Deng R. Hypolipidemic Agent Guggulsterone Regulates the Expression of Human Bile Salt Export Pump: Dominance of Transactivation over FXR-Mediated antagonism / R. Deng, A. Radke, J. Yang, B. Yan // *Cardiovasc. Ther.* — 2010. — № 28. — P. e33–e45.
22. Dogan A. Hepatoprotective and antioxidant activities of grapeseeds against ethanol-induced oxidative stress in rats / A. Dogan, I. Celik // *British Journal of Nutrition.* — 2012. — № 107. — P. 45–51.
23. Farooqui T. Beneficial effects of propolis on human health and neurological diseases / T. Farooqui, A.A. Farooqui // *Front Biosci.* — 2012. — № 4. — P. 779–793.
24. Garcia-Vigueira C. Composition of propolis from two different Spanish regions / C. Garcia-Vigueira, W. Greenaway, F. Whatley // *Zeitschrift für Naturforschung.* — 1992. — № 47. — P. 634–637.
25. Ghisalberti E.L. Propolis-review / E.L. Ghisalberti // *Bee World.* — 1979. — № 60. — P. 59–84.
26. Gomaa M.S. The possible protective effect of propolis (Bee glue) on cypermethrin-induced hepatotoxicity in adult albino rats / M.S. Gomaa, M.A. AbdAlla, M.M. Sameer // *Mansoura J. Forensic Med. Clin Toxicol.* — 2011. — № 19. — P. 17–32.
27. Hepatoprotective effects of propolis extract on carbon tetrachloride-induced liver-injury in rats / R. Gonzalez [et al.] // *Phytotherapy.* — 1994. — № 8. — P. 229–232.
28. Gupta A.K. Hepatoprotective Activity of Aqueous Ethanolic Extract of Chamomile capitula in Paracetamol Intoxicated Albino Rats / A.K. Gupta, N. Misra // *Am. J. Pharmacol. Toxicol.* — 2006. — № 1. — P. 17–20.
29. Gupta V. Development of Economic Herbal Based Drug Substitute from Citrus paradise (Grape fruit) for Existing Anti-anxiety Drug Modules / V. Gupta, P. Bansal, K. Kohli, P. Ghaiye // *Int. J. Phytoter. Res.* — 2011. — № 1. — P. 8–17.
30. Preventive effects of resveratrol against azoxymethane induced damage in rat liver / S. Gurocak, E. Karabulut, N. Karadag [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2013. — № 14. — P. 2367–2370.
31. Hernández-Ceruelos A. Inhibitory effect of chamomile essential oil on the sister chromatid exchanges induced by daunorubicin and methyl methanesulfonate in mouse bone marrow / A. Hernández-Ceruelos, E. Madrigal-Bujaidar, C. de la Cruz // *Toxicol. Lett.* — 2002. — № 135. — P. 103–110.
32. Jakovlev V. Pharmacological investigations with compounds of chamomile ii. New investigations on the antiphlogistic effects of (-)- α -bisabolol and bisabolol oxides (author's transl) / V. Jakovlev, O. Isaac, K. Thieme, R. Kunde // *Planta Med.* — 1983. — № 49. — P. 67–73.
33. Kagimura F.Y. Biological activities of derivatized D-glucans / F.Y. Kagimura, M.A. Alves da Cunha, A.M. Barbosa, R.F.H. Dekker // *A review International Journal of Biological Macromolecules: in press.* — 7 Sep. 2014.
34. Katalinic V. Phenolic Profile, Antioxidant Capacity and Antimicrobial Activity of Leaf Extracts from Six Vitisvinifera L. Varieties / V. Katalinic, S. Smole Mozina, I. Generalic // *International Journal of Food Properties.* — 2013. — № 16. — P. 45–60.
35. Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanol-induced oxidative stress in rat liver / A. Kasdallah-Grissa, B. Mornagui [et al.] // *Life Sci.* — 2007. — № 80. — P. 1033–1039.
36. Stimulatory effect of β -glucans on immune cells / H.S. Kim, J.T. Hony, Y. Kim [et al.] // *Immune Netw.* — 2011. — № 11(4). — P. 191–195.
37. Jayaraman J. Anti-inflammatory role of naringenin in rats with ethanol induced liver injury / J. Jayaraman, V.A. Jesudoss, V.P. Menon, N. Namasivayam // *ToxicolMech Methods.* — 2012. — № 22(7). — P. 568–576.
38. Saygideger Protective effect of Spirulina platensis enriched in phenolic compounds against hepatotoxicity induced by CCl₄ / R.A. Kepekçi, S. Polat, A. Çelik [et al.] // *Food Chem.* — 2013. — № 141. — P. 1972–1979.
39. Kumar A. Protective Effect of Naringin, a Citrus Flavonoid, against Colchicine-Induced Cognitive Dysfunction and Oxidative Damage in Rats / A. Kumar, S. Dogra, A. Prakash // *Journal of Medicinal Food.* — 2010. — № 13. — P. 976–984.
40. Kuriakose G.C. Hepatoprotective effect of Spirulina on paracetamol induced liver damage in rats / G.C. Kuriakose, M.G. Kurup // *Asian J Exp Biol Sci.* — 2010. — № 1. — P. 614–623.
41. Lee M.H. The flavonoid naringenin inhibits dimethylnitrosamine-induced liver damage in rats / M.H. Lee, S. Yoon, J.O. Moon // *Biol Pharm. Bull.* — 2004. — № 27. — P. 72–76.
42. The hepatoprotective and therapeutic effects of propolis ethanol extract on chronic alcohol-induced liver injuries / S.C. Lin, Y.H. Lin, C.F. Chen [et al.] // *Am. J. Chin. Med.* — 1997. — № 25. — P. 235–332.
43. Investigation on the protective effects of cranberry against the DNA damage induced by benzo [a] pyrene E / S. Madrigal-Santillán, S. Fragoso-Antonio, C. Valadez-Vega [et al.] // *Molecules.* — 2012. — № 17. — P. 4435–4451.
44. Mahran L.G. The protective effect of aqueous propolis extract on isolated rat hepatocytes against carbon tetrachloride toxicity / L.G. Mahran, A.S. El-Khatib, A.M. Agha, M.T. Khayyal // *Drugs under experimental and clinical research.* — 1996. — № 22. — P. 309–316.

45. Maliakal P.P. Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats / P.P. Maliakal, S. Wanwimolruk // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. — 2001. — № 53. — P. 1323–1329.
46. Beta-Glucans in promoting health: prevention against mutation and cancer / M.S. Mantovani, M.F. Bellini, J.P. Angeli [et al.] // *Mutat Res*. — 2008. — № 658. — P. 154–161.
47. McKay D.L. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricariarecutita* L) / D.L. McKay, J.B. Blumberg // *Phytother Res*. — 2006. — № 20. — P. 519–530.
48. Monroe K.R. Prospective study of grapefruit intake and risk of breast cancer in postmenopausal women: the Multiethnic Cohort Study / K.R. Monroe, S.P. Murphy, L.N. Kolonel, M.C. Pike // *Br. J. Cancer*. — 2007. — № 97. — P. 440–445.
49. Neto C.C. Cranberry and its Phytochemicals: A Review of in vitro Anticancer Studies / C.C. Neto // *J. Nutr*. — 2007. — № 137. — P. 186S–193S.
50. Neyrinck A.M. Dietary supplementation with laminarin, a fermentable marine β (1-3) glucan, protects against hepatotoxicity induced by LPS in rat by modulating immune response in the hepatic tissue / A.M. Neyrinck, A. Mouson, N.M. Delzenne // *Int. Immunopharmacol*. — 2007. — № 7. — P. 1497–1506.
51. Oliveira E.G. Characterization of thin layer drying of *Spirulina platensis* utilizing perpendicular air flow / E.G. Oliveira, G.S. Rosa, M.A. Moraes, L.A.A. Pinto // *Bioresource technology*. — 2009. — № 100. — P. 1297–1303.
52. Parmar N.S. The gastric anti-ulcer activity of naringenin, a specific histidine decarboxylase inhibitor / N.S. Parmar // *International Journal of Tissue Reactions*. — 1983. — № 5. — P. 415–420.
53. Patel S. Current and prospective insights on food and pharmaceutical applications of spirulina / S. Patel, A. Goyal // *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*. — 2013. — № 7. — P. 696–707.
54. Synthesis and characterization of a metal complex containing naringin and Cu, and its antioxidant, antimicrobial, antiinflammatory and tumor cell cytotoxicity / R.M. Pereira, N.E. Andrades, N. Paulino [et al.] // *Molecules*. — 2007. — № 12. — P. 1352–1366.
55. Rieder A. Do cereal mixed-linked β -glucans possess immunomodulating activities / A. Rieder, A.B. Samuelsen // *Mol. Nutr. Food Res*. — 2012. — № 56(4). — P. 536–547.
56. Sharma M. Protective role of propolis against alcohol carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats / M. Sharma, K.K. Pillai, S.Z. Husain, D.K. Giri // *Indian Journal of Pharmacology*. — 1997. — № 29. — P. 76–81.
57. Sandoval M. Antioxidant liver protection of *Vitisvinifera* L. (grape) skin and seed / M. Sandoval, K. Lazarte, I. Arnao // *Au. Fac. Med*. — 2008. — № 69. — P. 250–259.
58. Sears M.E. Environmental determinants of chronic disease and medical approaches: recognition, avoidance, supportive therapy, and detoxification / M.E. Sears, S.J. Genus // *Journal of Environmental and Public Health*. — 2012. — P. 356798.
59. Seeram N.P. Berry Fruits: Compositional elements, biochemical activities and the impact of their intake on human health, performance and disease / N.P. Seeram // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 2008. — № 56. — P. 627–629.
60. Role of naringin supplement in regulation of lipid and ethanol metabolism in rats / H.J. Seo, K.S. Jeong, M.K. Lee [et al.] // *Life Sci*. — 2003, Jul 4 — №73(7). — P. 46.
61. Shin M.O. The Proanthocyanidins Inhibit Dimethylnitrosamine-Induced Liver Damage in Rats / M.O. Shin, S. Yoon, J.O. Moon // *Archives of Pharmacol Research*. — 2010. — № 33. — P. 167–173.
62. Effect of propolis extract on D-galactosamine-induced hepatic injury in rats / Y. Sugimoto, T. Tarumi, Y. Kaneko [et al.] // *Biol. Pharm. Bull*. — 1999. — № 22. — P. 1237–1239.
63. Hepatoprotective effects of paramylon, a beta-1, 3-D-glucan isolated from *Euglena gracilis* Z, on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rats / A. Sugiyama, K. Suzuki, S. Mitra [et al.] // *Vet. Med. Sci*. — 2009. — № 71. — P. 885–890.
64. Classification of grape berries according to diameter and total soluble solids to study the effect of light and temperature on methoxypyrazine, glutathione, and hydroxycinnamate evolution during ripening of Sauvignon blanc (*Vitisvinifera* L.) / K. Suklje, K. Lisjak, H.B. Cesnik [et al.] // *J. Agric Food Chem*. — 2012. — № 60. — P. 9454–9461.
65. Surh Y.J. Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals / Y.J. Surh, J.K. Kundu, H.K. Na // *Planta Med*. — 2008. — № 74. — P. 1526–1539.
66. Apigenin, a component of *Matricariarecutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects / H. Viola, C. Wasowski, Levi De Stein [et al.] // *Plantamedica*. — 1995. — № 61. — P. 213–216.
67. Effect of blueberry on hepatic and immunological functions in mice / Y.P. Wang, M.L. Cheng, B.F. Zhang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. — 2010. — № 9. — P. 164–168.
68. Natural and modified (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucans in health promotion and disease alleviation / D.B. Zekovic, S. Kwiatkowski, M.M. Vrvic [et al.] // *Critical Rev Biotech*. — 2005. — № 25. — P. 205–230.

**Антиоксидантний протиінфламагенний захист і гепатопротекція —
потенційна основа аліментарної детоксикації в клінічній практиці**

Н.В. Велика¹, С.Т. Омельчук¹, В.М. Залеський²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМНУ, м. Київ, Україна

Резюме. В аналітичному дослідженні наведено огляд ефективності різних натуральних продуктів, які мають антиоксидантну протизапальну активність та беруть участь у захисті тканини печінки від ушкодження, спричиненого численними токсичними сполуками, в тому числі етанолом, ацетомінофеном, чотирихлористим вуглецем, тіоацетамідом та іншими токсикантами.

Ключові слова: гепатопротекція, грейпфрут, спіруліна, прополіс, ромашка, глюкани, хвороби печінки, антиоксидантний протизапальний захист.

**Antioxidant antiinflammation protection and hepatoprotection —
potential basis for nutritional detoxification in clinical practice**

N. Velikaya¹, S. Omelchuk¹, V. Zalesskiy²

¹Bohomolets National Medical University

²National Scientific Center «N.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. In this paper, we conduct a review of diverse natural products which by means of their antioxidant antiinflammation activity, protect the liver brow (tissue) damage caused by substances such us, ethanol, acetaminophen, carbon tetrachloride, thioacetamide etc.

Key words: hepatoprotection, grapefruit, spirulina, propolis, chamomile, glucans, liver disease, antioxidant antiinflammation protection.

Надійшла до редакції 15.07.2015