Обоснование применения проантоцианидинов в комплексной терапии хронического алкоголизма

ФОМЕНКО С.Е. к.б.н., в.н.с. лаборатории биохимии Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева ДВО РАН, Владивосток

КУШНЕРОВА Н.Ф. д.б.н., рук. Отдела биохимических технологий Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева ДВО РАН, Владивосток

СПРЫГИН В.Г. к.б.н., в.н.с. лаборатории биохимии Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева ДВО РАН, Владивосток

КУШНЕРОВА Т.В. м.н.с. лаборатории фармакологии Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева ДВО РАН, Владивосток

Исследовано влияние природного комплекса олигомерных проантоцианидинов (КОПЦ), выделенного из препарата «Калифен» (водно-спиртовое извлечение из жмыха калины) на биохимические показатели функционального состояния печени больных хроническим алкоголизмом II стадии, находящихся на лечении в наркологической клинике г. Владивостока. Для сравнения использовали стандартизованный препарат «Легалон». Показано, что применение КОПЦ совместно со стандартной терапией способствовало более быстрому восстановлению биохимических параметров сыворотки крови, чем у больных, в терапию которых был включен легалон. При этом нормализовалась активность трансаминаз, снизилось содержание общего и прямого билирубина, ЛПНП при одновременном повышении уровня общего белка. Под действием КОПЦ уменьшилось содержание свободных жирных кислот и триацилглицеринов в сыворотке крови больных, что свидетельствует о торможении липолиза в жировой ткани и прекращении развития жировой инфильтрации печени. Отмечалось восстановление метаболических реакций синтеза фосфолипидов и этерифицирующей функции печени. Введение КОПЦ в общую терапию снимало состояние оксидативного стресса в результате ингибирования свободнорадикальных реакций и снижения образования токсичных продуктов липопероксидации.

Введение

Лечение и профилактика алкоголизма и его осложнений являются серьезной проблемой современной медицины. В России только по официальным данным насчитывается более 10 млн больных алкоголизмом [4] и, соответственно, увеличивается число больных с алкогольным поражением печени. Злоупотребление алкоголем отрицательно влияет на все органы, однако печень, в силу своей первостепенной роли в метаболизме этанола, наиболее подвержена его воздействию. В патогенезе алкогольного поражения печени важную роль играют как прямые токсические эффекты этанола и ацетальдегида, ведущие к нарушениям биосинтеза белка, обмена углеводов и липидов, так и опосредованные механизмы, включая генерацию радикалов этила, кислорода, оксида азота и др. [10, 19].

Вопрос о терапевтической эффективности гепатозащитных средств при токсическом поражении печени, в том числе алкогольном, остается до настоящего времени нерешенным. Наиболее перспективным представляется использование в качестве средств «дополнительной терапии» растительных полифенольных комплексов, основными составляющими которых являются олигомерные проантоцианидины (ОПЦ). Проантоцианидины, принадлежащие к классу флавоноидов, широко представлены в высших растениях и являются неотъемлемой частью пищи человека [17]. Особый интерес во всем мире к этим субстанциям обусловлен их потенциальной пользой для здоровья, благодаря, главным образом, их антиоксидантным свойствам. Причем по степени антиоксидантной активности проантоцианидины превосходят широко известные витамины-антиоксиданты С и Е [13, 24]. В основе механизма действия проантоцианидинов лежит их способность инактивировать свободные радикалы и, соответственно, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), благодаря чему восстанавливается структурно-функциональная целостность клеточных мембран. Активно участвуя в транспорте электронов и протонов, проантоцианидины регулируют окислительно-восстановительный потенциал клетки. Ранее в серии экспериментальных исследований на различных моделях (интоксикация этанолом, четыреххлористым углеродом, острый стресс) нами была продемонстрирована высокая гепатопротекторная и антиоксидантная активность КОПЦ [7, 9]. Полученные данные послужили предпосылкой для апробации КОПЦ у больных хроническим алкоголизмом с нарушением функций печени. КОПЦ был выделен из гепатопротекторного препарата «Калифен» (патент RU №2177330), представляющего собой водно-спиртовой экстракт из жмыха (гребни, косточки и кожица ягод) калины (Viburnum Sargentii Koehne), и запатентован как биологически активная добавка к пище (патент №RU 2199249). В качестве препарата сравнения использовали эталонный гепатопротектор «Легалон», являющийся комплексом флавоноидов из плодов расторопши пятнистой Silybum marianum.

Целью настоящей работы было исследование влияния растительного комплекса олигомерных проантоцианидинов из калины на биохимические параметры функционального состояния печени при хроническом алкоголизме.

Методы исследования

Экстрагирование растительного сырья, полученного после отжима сока калины, проводили традиционным способом реперколяции. Для этого жмых высушивали при темпе-

 ISSN 1682—8313

ратуре, не превышающей 50°С, и измельчали для ускорения и улучшения процесса экстракции. Измельченное сырье экстрагировали 40%-ным этанолом при соотношении сырья к экстрагенту 1:1. Полученный экстракт упаривали на роторном испарителе (t<35°С). Выделение КОПЦ из экстракта проводили по описанному ранее методу [7].

В контрольную группу включено 84 психически и соматически здоровых донора, у которых исключался эпизодический прием спиртных напитков в течение двух недель перед биохимическим исследованием. Одновременно в эксперименте приняли добровольное участие 20 мужчин в возрасте от 30 до 40 лет с диагнозом *хронический алкоголизм II стадии*, которые проходили лечение в наркологической клинике г. Владивостока.

Впоследствии из них были сформированы 2 группы по 10 чел.: больные, получавшие стандартную терапию (дезинтоксикационные и симптоматические средства) в комплексе с легалоном в течение 1 мес., и больные, получавшие аналогично стандартную терапию в комплексе с КОПЦ. Исследование сыворотки крови проводили на 5-й день после поступления больных в стационар с целью исключения острого влияния алкоголя. При этом обследуемые получали КОПЦ в виде водного раствора по 100 мг 3 раза в сутки или легалон по той же схеме и в той же дозе, которая является рекомендуемой суточной дозой для полифенольных соединений [1]. По окончании лечения пациенты были выписаны из стационара, но продолжали принимать в течение 1 мес. (по 100 мг 2 раза в сутки) вышеназванные растительные комплексы в качестве поддерживающей терапии.

Таким образом, в ходе исследования были выделены следующие группы:

1-я группа — контроль (здоровые);

2-я группа — больные до лечения;

3-я группа — лечение стандартной терапией + легалон;

4-я группа — лечение стандартной терапией + КОПЦ;

5-я группа — легалон;

6-я группа — КОПЦ.

Эффективность действия препаратов оценивали по нормализации биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функциональное состояния печени. Для этого в сыворотке крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержание общего и прямого билирубина, общего белка, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [5], нейтральных липидов (НЛ) и фосфолипидов (ФЛ). Экстракт общих липидов из сыворотки крови готовили методом Folch с соавторами [20]. Фракционное разделение ФЛ осуществляли методом двумерной тонкослойной хроматографии [35, 37], хроматографическое распределение НЛ и их количественное определение проводили методом одномерной тонкослойной хроматографии [11]. Количественный состав отдельных фракций выражали в процентах от общего суммарного содержания всех фракций НЛ и ФЛ соответственно. Вторичные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой (малоновый диальдегид — МДА), определяли по методу [3], величину общей антиоксидантной активности (ОАА) плазмы крови — по методу [29]. Также фиксировались параметры физиологического состояния организма (масса тела, становая тяга).

Результаты и обсуждение

Изучение биохимических показателей в сыворотке крови больных алкоголизмом (2-я группа) выявило их значительные отклонения от нормы. Так, активность трансаминаз — главных маркеров цитолиза, была значительно повышена: АЛТ — в 2 раза (норма 0,1—0,68 мкМ/л) и АСТ — в 1,5 раза (норма 0,1—0,45 мкМ/л), что является результатом повреждения клеточных мембран гепатоцитов и выходом ферментов в кровь. Наряду с повышением активности печеночных ферментов в сыворотке крови больных регистрировалось увеличение содержания общего билирубина на 20% (24,65±1,49 мкМ/л) и прямого (конъюгированного) на 50% (6,55±0,70 мкМ/л) по отношению к верхним границам нормы (8,5—20,5 мкМ/л и 0,9—4,3 мкМ/л соответственно). Отмеченная гипербилирубинемия, особенно конъюгированная, свидетельствует о происходящих процессах повреждения в паренхиматозных клетках печени либо закупорке системы желчных протоков и угнетении желчеобразовательной функции печени [26]. Общее содержание белка в сыворотке крови больных при этом, напротив, оказалось сниженным на 11% (68,0±0,70 г/л) по отношению к нижней границе нормы (76—80 г/л). Данный факт обусловлен подавлением синтеза белка под действием этилового спирта и ацетальдегида [10]. Кроме того, алкоголь угнетает секрецию гепатоцитами вновь синтезированных гликопротеинов и альбуминов, которые связываются с избытком жирных кислот, что приводит к увеличению общего количества цитозольного белка. Повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК) на 17% (P<0,01) зарегистрировано в сыворотке крови больных 2-й группы (табл. 1).

О нарушении функционального состояния печени у больных алкоголизмом свидетельствует также повышение в сыворотке содержания ЛПНП более чем в 1,5 раза (6,2±0,32 мМ/л) при норме до 3,7 мМ/л. Увеличение концентрации ЛПНП, которые являются основными переносчиками холестерина и триацилглицеринов от печени к тканям, свидетельствует о повышенном их содержании в печеночной ткани. При этом в сыворотке крови больных алкоголизмом выявлено увеличение содержания триацилглицеринов (ТАГ) на 29% (P<0,001) и холестерина (ХС) на 13% (P<0,05) при одновременном снижении уровня эфиров холестерина (ЭХС) на 39% (P<0,01) (табл. 1).

Эти изменения обусловлены угнетением триглицеридлипазы [16], лецитинхолестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) [32] и катаболизма липопротеинов [12]. Из-за нарушения процессов митохондриального окисления образующийся избыток жирных кислот в печени, а также активация микросомальных ферментов, ответственных за синтез ТАГ, способствуют развитию жировой инфильтрации печени. Важно отметить, что при жировой печени алкогольной этиологии наряду с увеличением содержания триацилглицеринов повышается синтез ЛПОНП и, соответственно, ЛПНП, при одновременном угнетении их катаболизма [12].

Увеличение уровня свободного холестерина происходит в результате накопления ацетил-КоА, образующегося в

Таблица 1

Влияние растительных комплексов (легалон и КОПЦ) на содержание нейтральных липидов в сыворотке крови больных алкоголизмом (% от суммарного уровня, M±m)

Биохимические параметры	1-я группа Контроль (здоровые)	2-я группа До лечения	3-я группа Терапия + легалон	4-я группа Терапия + КОПЦ	5-я группа Легалон	6-я группа КОПЦ
ТАГ	17,40±0,72	22,50±1,15***	22,68±1,18***	19,83±1,12	19,79±0,51	17,17±0,66
СЖК	17,06±0,65	19,92±0,74**	*17,56±0,88	***14,79±0,94	17,46±0,63	17,13±0,71
ЭЖК	13,20±0,64	13,86±1,17	13,50±0,92	13,41±0,87	13,62±0,81	13,33±0,64
ХС	19,64±0,86	22,10±0,81*	**18,78±0,79	*19,64±0,78	19,90±0,74	19,80±0,82
ЭХС	21,72±1,81	13,33±0,96***	15,61±1,10***	**20,29±1,14	17,35±0,55*	22,15±0,83
Остаточная фракция	11,10±0,52	8,29±0,73	11,87±1,65	12,04±1,23	11,38±0,92	10,42±0,78

Примечание. Различия статистически значимы: * справа — по сравнению с контролем; * слева — со 2-й группой; при * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001; ТАГ — триацилглицерины; СЖК — свободные жирные кислоты; ЭЖК — эфиры жирных кислот; ХС — холестерин; ЭХС — эфиры холестерина

Таблица 2

Влияние растительных комплексов (легалон и КОПЦ) на уровень фракций фосфолипидов в сыворотке крови больных алкоголизмом (% от суммарного содержания всех фракций, M±m)

Биохимические параметры	1-я группа Контроль	2-я группа До лечения	3-я группа Терапия + легалон	4-я группа Терапия + КОПЦ	5-я группа Легалон	6-я группа КОПЦ
ФХ	46,14±1,26	39,00±1,18***	41,50±1,11*	**44,20±1,29	43,16±1,09	46,00±1,14
ЛФХ	11,00±1,12	17,64±1,10***	15,37±0,80**	**13,17±0,77	13,45±0,76	10,62±0,83
СМ	13,00±0,79	15,15±0,72*	12,44±0,74	*12,80±0,81	12,67±0,72	12,70±0,66
ФЭ	8,44±0,42	8,25±0,54	8,31±0,37	8,00±0,40	8,52±0,51	8,39±0,39
ЛФЭ	2,13±0,46	5,07±0,46**	3,91±0,38*	***3,00±0,21	3,00±0,33	2,20±0,20
ФС	5,00±0,32	6,14±0,27*	6,26±0,38*	5,07±0,37	5,82±0,28	5,08±0,24
ФИ	8,10±0,47	4,34±0,26***	**6,31±0,49*	***7,87±0,44	7,38±0,25	7,96±0,37
ДФГ	6,19±0,44	4,41±0,43**	*5,90±0,55	**6,89±0,61	6,00±0,27	7,05±0,35

Примечание. Различия статистически значимы: * справа — по сравнению с контролем; * слева — со 2-й группой; при * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001; ФХ — фосфатидилхолин; ЛФХ — лизофосфатидилхолин; СМ — сфингомиелин; ФЭ — фосфатидилэтаноламин; ЛФЭ — лизофосфатидилэтаноламин; ФС — фосфатидилсерин; ФИ — фосфатидилинозит; ДФГ — дифосфатидилглицерин

значительных количествах при окислении этанола, а также из-за блокирования синтеза холестерина в желчные кислоты [26]. В то же время заметно снижается количество этерифицированного холестерина, что может быть обусловлено ингибированиием активности плазменного фермента ЛХАТ, участвующего в этерификации холестерина [32].

Анализ фракционного состава фосфолипидов в сыворотке крови после алкогольной интоксикации показал (табл. 2) достоверное снижение количества основного структурного компонента мембран — фосфатидилхолина (ФХ) на 15% (P<0,001). В содержании минорных метаболически активных фракций фосфолипидов прослеживалась тенденция к дестабилизации. Уровень дифосфатидилглицерина (ДФГ) достоверно снизился на 29%, а фосфатидилинозита (ФИ) — на 46%. Количество сфингомиелина (СМ) возросло на 16% (P<0,05). Следует отметить достоверное увеличение содержания лизофракций фосфолипидов: лизофосфатидилхолина (ЛФХ) на 44% и лизофосфатидилэтаноламина (ЛФЭ) в 2 раза, что обусловлено активированием фосфолипазы A_2 под действием этанола [28]. В биохимическом механизме подобной разбалансировки в соотношении фосфолипидных фракций немаловажное значение имеет инициируемое этанолом перекисное окисление липидов [30]. Об усилении процессов ПОЛ свидетельствует достоверное повышение количества МДА на 62% (2,47±0,1 против 1,54±0,1 мкМ/л в контроле; P<0,001). Значительно снижен уровень ОАА в плазме крови на 59% (1199±19 против 2032±16 мкМ тролокса/л в контроле; P<0,001).

В сыворотке крови больных после проведения общепринятого курса лечения совместно с легалоном (3-я группа) отмечалось снижение активности АЛТ на 26% (1,10±0,08 мкМ/мл/ч; P<0,001) и содержания конъюгированного билирубина сыворотки на 35% (4,29+0,63 мкМ/л; P<0,05) по сравнению с аналогичными показателями, регистрируемыми при поступлении в стационар (1,48±0,02 мкМ/мл/ч и 6,55±0,7 мкМ/л). В то же время активность АСТ, содержание общего билирубина и ЛПНП оставались на исходном уровне и по-прежнему высокими. Количество общего белка, несмотря на проведенную терапию, было ниже нормы (76—80 г/л) и составляло 70,52±0,63 г/л. В отношении липидного содержания сыворотки крови обследуемых, получавших легалон, отмечалось снижение количества СЖК и ХС на 12% (P<0,05) и 15% (P<0,01) соответственно по сравнению с таковыми до лечения, что может быть обусловлено снижением избытка ацетил-КоА в связи с отсутствием поступления этанола. В содержании метаболически активных фосфолипидов (ДФГ, СМ, ФС) намечалась тенденция к нормализации. Содержание лизоформ фосфолипидов было выше, чем в контроле, в среднем на 40—80% (P<0,001), но данные величины были уже ниже соответст-

ISSN 1682—8313

вующих показателей во 2-й группе. По сравнению с 1-й группой оставалось сниженным на 28% (P<0,001) количество ЭХС, т.е. активность ЛХАТ не восстановилась, также сохранялась гипертриглицеридемия. Следует отметить низкую антиоксидантную защиту. Так, МДА превышал контрольный уровень на 60% (P<0,001), что говорит о сохранении высокой активности процессов свободнорадикального окисления (СРО) липидов. В пользу этого свидетельствует снижение ОАА в плазме крови на 44% (P<0,05). Из полученных результатов следует, что после проведенной общепринятой терапии совместно с легалоном сохраняются существенные сдвиги метаболических процессов в крови, характеризующие функциональное состояние печени, и которые сформировались при интоксикации этанолом.

Применение КОПЦ во время основного лечения (4-я группа) показало положительные динамические изменения и явную тенденцию к восстановлению функциональных печеночных показателей. Так, в сыворотке крови обследуемых снизилась активность АЛТ на 49% (0,75±0,01 мкМ/мл/ч; P<0,001) и АСТ на 6% по сравнению с таковыми до лечения (2-я группа). Содержание общего и прямого билирубина снизилось на 19% (20,0±0,85 мкМ/л; P<0,05) и 36% (4,2±0,39 мкМ/л; P<0,05) по сравнению с таковыми во 2-й группе (24,65±1,49 и 6,55±0,70 мкМ/л соответственно) и достигло верхней границы нормы. Наблюдалась положительная тенденция к увеличению (на 7%) уровня общего белка. Под действием КОПЦ снизилось содержание СЖК (на 25%; P<0,001) и ТАГ (на 12%; P<0,05) по сравнению с изначальным уровнем до лечения, что свидетельствует о торможении липолиза в жировой ткани и прекращении развития жировой инфильтрации печени. Восстанавливается соотношение концентраций свободного и этерифицированного холестерина. Данный факт может быть обусловлен активацией полифенолами ЛХАТ сыворотки крови [2, 34], которая катализирует перенос жирных кислот с лецитина на холестерин с образованием его эфиров и поступлением в гепатоцит возросшего потока неатерогенных эфиров ХС.

Таким образом, эффект КОПЦ на снижение уровня ТАГ и ХС в пораженной алкоголем печени, предполагает восстановление синтеза и катаболизма липопротеинов, нарушенные этанолом. Это также подтверждается значительным снижением концентрации ЛПНП на 27% (P<0,001) в сыворотке крови пациентов, получавших КОПЦ, в отличие от таковых величин до лечения. Среди фосфолипидных фракций отмечались восстановление их количественного содержания и отсутствие достоверных отличий от контроля (табл. 2). По-видимому, под действием КОПЦ активируется синтез фосфолипидов из предшественников ТАГ для восстановления структуры мембран, нарушенных этанолом. Важно отметить достоверное снижение уровня лизофракций (ЛФХ и ЛФЭ), что свидетельствует об ингибировании фосфолипаз полифенолами комплекса [25]. Данный вывод согласуется с отмеченным выше снижением концентрации СЖК и ТАГ. В то же время, оставалось повышенным относительно контроля содержание МДА на 28% (1,98±0,06 мкМ/л; P<0,05) и был пониженным уровень ОАА на 20% (1673±18 мкМ/л; P<0,001), что указывает на сохранение процессов СРО на данном этапе лечения. Однако при сравнении полученных показателей с соответствующими величинами у больных до лечения (2-я группа) или принимавших легалон (3-я группа) наблюдается положительная тенденция к стабилизации свободнорадикального окисления под действием КОПЦ.

После окончания лечения стандартной терапией совместно с растительными комплексами обследуемые продолжали принимать легалон и КОПЦ в течение еще 1 мес. (5-я и 6-я группы). Важно отметить улучшение физического состояния больных после курса совместной терапии. Показатели становой тяги значительно возросли в обеих группах обследуемых на 15% (P<0,001) и составляли 150±2,74 кг по сравнению с исходными данным до лечения — 130±3,45 кг. Однако клинико-биохимические исследования у тех пациентов, которым в общую терапию был включен КОПЦ, показали более быстрое восстановление исследуемых параметров. Значительно раньше, чем у больных, в лечение которых был включен легалон, исчезают гиперферментемия, гипербилирубинемия, повышается содержание общего белка в сыворотке крови, нормализуется уровень ЛПНП, НЛ и ФЛ. Прием легалона на протяжении всего курса лечения лишь «подтянул» к верхней границе нормы следующие показатели: активность трансаминаз, содержание общего и прямого билирубина, общего белка, СЖК, ХС. Уровень же ЛПНП, ТАГ, лизофосфолипидов (ЛФХ и ЛФЭ) оставались достаточно высокими и были выше аналогичных величин в сыворотке крови лиц, получавших КОПЦ, в среднем на 26—36%. Содержание этерифицированного ХС у этих больных было существенно ниже (на 22%; P<0,001) по сравнению с таковым у обследуемых, принимавших КОПЦ. Кроме того, КОПЦ значительно превосходил легалон по способности снижать образование вторичных продуктов перекисного окисления липидов (МДА), повышая антиоксидантную защиту печени больных.

Таким образом, применение растительных полифенолов из калины в лечении больных алкоголизмом значительно ускорило восстановление функции печени. Подтверждением этого является нормализация уровней активности маркерных ферментов цитолиза, что обусловлено мембранопротекторными свойствами олигомерных проантоцианидинов, способных взаимодействовать с биологическими мембранами, меняя их структурные характеристики [14, 36]. Под действием КОПЦ происходит снижение уровня общего билирубина и особенно конъюгированного благодаря восстановлению его экскреции из ткани печени в желчный проток.

Кроме того, известно о желчегонном действии полифенолов [6, 18]. Предупреждая ингибирование Na^+, K^+-АТФаз и других ферментов, участвующих в процессах желчеобразования, растительные полифенолы сдерживают нарушение желчеобразовательной функции печени. Отмеченное снижение содержания ЛПНП в сыворотке лиц, получавших КОПЦ, свидетельствует об антиатерогенном эффекте данного комплекса и восстановлении транспортной функции липопротеинов. Снижение уровня ТАГ, СЖК и ХС в сыворотке крови больных алкоголизмом предполагает торможение процессов липолиза в жировой ткани и прекращение развития жировой

инфильтрации печени под действием КОПЦ. Кроме того, понижение уровня триацилглицеринов и ХС свидетельствует о восстановлении синтеза и катаболизма липопротеинов, нарушенные этанолом. Отмеченное повышение содержания общего белка в сыворотке крови говорит о восстановлении белково-синтетической функции печени под действием КОПЦ. По-видимому, применение растительных комплексов на фоне полноценного питания и отсутствия поступления алкоголя в организм способствовало восстановлению синтеза белка.

Одним из важнейших механизмов действия полифенольных комплексов является угнетение процессов ПОЛ благодаря их способности улавливать свободные оксигенные и пероксисильные радикалы [31]. Однако при сравнении выраженности антиоксидантного действия (по содержанию МДА и ОАА) легалона и КОПЦ проявляются определенные преимущества последнего. Известно, что в состав легалона входит активная группа изомерных флавоноидных соединений (силибинин, силикристин, силидианин), не образующих олигомерных форм. Как проантоцианидины, так и полифенолы легалона способны к образованию феноксил-радикала, взаимодействие которого с другими свободными радикалами приводит к обрыву цепи свободнорадикального процесса. Однако проантоцианидины образуют феноксил-радикал, имеющий более высокую стабильность, чем образующийся из мономерных флавоноидов [15]. По-видимому, проантоцианидины, будучи полимерными веществами, демонстрируют антирадикальные свойства в большей степени, чем мономеры легалона.

Из изложенного следует, что применение КОПЦ совместно с базовой терапией у больных алкоголизмом, оказалось более эффективным, чем легалона, для восстановления сывороточных биохимических показателей. Меньшая эффективность легалона связана с очень низкой биодоступностью компонентов, входящих в его состав из-за ограниченной их растворимости в водной фазе [23, 33] и, следовательно, низкой абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

Полимерная природа проантоцианидинов определяет их уникальность среди других полифенолов, благодаря обширному спектру биологической активности. В выделенном комплексе из калины в качестве основных компонентов низкомолекулярных фракций ОПЦ были идентифицированы мономеры катехин и (-) эпикатехин, проантоцианидины димеры В1, В3, В4, а также тримеры С1 и Т2 со степенью полимеризации n = 2—5 [8]. Это достаточно важный показатель, поскольку позволяет судить о характере действия препарата. В то же время, известно, что наибольшей биодоступностью, а соответственно и биологической активностью, обладают мономеры, димеры и ОПЦ со степенью полимеризации, не превышающей 6, что обусловлено их способностью растворяться в воде [21] и, следовательно, абсорбироваться в кровь и поступать в органы и ткани. Более высокомолекулярные формы благодаря своей способности связываться с белками образуют с ними комплексы, которые остаются активными в пищеварительном тракте [22]. Тем самым высокомолекулярные проантоцианидины предохраняют белки, липиды и углеводы от окислительной деградации при пищеварении [27].

Выявленные положительные метаболические и функциональные эффекты комплекса проантоцианидинов из калины при алкогольном поражении печени могут служить основой для дальнейшего изучения механизмов действия этого соединения и обоснования его клинического применения в терапии алкоголизма.

Список литературы

1. Венгеровский А.Н., Маркова И.В., Саратиков А.С. Доклиническое изучение гепатозащитных средств // Ведомости фарм. комитета. — 1999. — №2. — С. 9—12.

2. Гаскина Т.К., Курилович С.А., Горчаков В.Н. Изменение скорости лецитинхолестеролацилтрансферазной реакции и липидных показателей сыворотки крови под влиянием катергена в условиях острого эксперимательного перерождения печени // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, №4. — С. 24—28.

3. Гончаренко М.С., Латинова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лаб. дело. — 1985. — №1. — С. 60—61.

4. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени // Фарматека. — 2005. — Т. 97, №1. — С. 48—54.

5. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. — Минск, 1976. — 311 с.

6. Скакун Н.П., Степанова Н.Ю. Сравнительная оценка гепатопротекторной, антиоксидантной и желчегонной активности флавоноидных препаратов // Врачебное дело. — 1988. — №12. — С. 52—54.

7. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Рахманин Ю.А. Антиоксидантное действие олигомерных проантоцианидинов, выделенных из калины, при поражении печени четыреххлористым углеродом и профилактике его токсического эффекта // Гиг. и сан. — 2003. — №3. — С. 57—60.

8. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф. Калина — новый нетрадиционный источник олигомерных проантоцианидинов // Хим.-фарм. журнал. — 2004. — Т. 38, №2. — С. 41—45.

9. Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г. и др. Сравнительная оценка эффективности применения растительных комплексов для восстановления метаболических процессов в печени после поражения этиловым спиртом // Наркология. — 2003. — №3. — С. 37—42.

10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар-Медицина, 2002. — 864 с.

11. Amenta J.S. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography // J. Lipid. Res. — 1964. — Vol. 5, №2. — P. 270—272.

12. Andrade B.R.J., Escolar C.J.L., Aguado G.F. et al. Influencia de diversos grados de consume de alcohol sobre las lipoproteinas y apolipoproteinas plasmaticas // Med clin. — 1989. — Vol. 93, №5. — P. 169—172.

13. Ariga T. The antioxidative function, preventive action on disease and utilization of proanthocyanidins // Biofactors. — 2004. — Vol. 21, №1—4. — P. 197—201.

14. Arora A., Byrem T.M., Nair M.G. et al. Modulation of liposomal membrane fluidity by flavonoids and isoflavonoids // Arch. Biochem. Biophys. — 2000. — Vol. 373, №1. — P. 102—109.

15. Bors W., Michel C., Stettmaier K. Electron paramagnetic resonance studies of radical species of proanthocyanidins and gallate esters // Arch. Biochem. Biophys. — 2000. — Vol. 374, №2. — P. 347—355.

16. Brindley D.N. What factors control hepatic triacylglycerol accumulation in alcohol abuse // Biochem. Soc. Trans. — 1988. — Vol. 16, №3. — P. 251—253.

17. Cos P., De Bruyne T., Hermans N. et al. Proanthocyanidins in health care: current and new trends // Curr. Med. Chem. — 2004. — Vol. 11, №10. — P. 1345—1359.

18. Crocenzi F.A., Sanshez Pozzi E.J., Peiiegrino J.M. et al. Preventive effect of silimarin against taurolithocholate-induced cholestasis in the rat // Biochem. Pharmacol. — 2003. — Vol. 66, №2. — P. 355—364.

19. French S.W. Mechanism of alcoholic liver injury // Can. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 14, №4. — P. 327—332.

 ISSN 1682—8313

20. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. — 1957. — Vol. 226, №1. — P. 497—509.

21. Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: Possible modes of action // J. Nat. Prod. — 1996. — Vol. 59, №2. — P. 205—215.

22. Jimenez-Ramsey L., Rogler J., Housley T. Absorption and distribution of C^{14}-labeled condensed tannins and related sorghum phenolics in chickens // J. Agricultural and Food Chemistry. — 1994. — Vol. 42. — P. 963—967.

23. Kim Y.C, Kim E.J., Lee E.D. et al. Comparative bioavailability of silibinin in healthy male volunteers // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 41, №12. — P. 593—596.

24. Lapara J., Michaud J. Action of oligomeric procyanidins on vitamin C deficient qurinea opig // Bull. Soc. Pharm. Bordeaux. — 1979. — Vol. 118. — P. 7—13.

25. Lindahl M., Tagesson C. Flavonoids as phospholipase A2 inhibitors: importance of their structure for selective inhibition of group II phospholipase A2 // Inflammation. — 1997. — Vol. 21, №3. — P. 347—356.

26. Monroe P., Vlahcevic Z.R., Swell L. Effects of acute and chronic ethanol intake on bile acid metabolism // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1981. — Vol. 5, №1. — P. 92—100.

27. Marshall T., Roberts R. In vitro and in vivo assessment of lipid peroxidation of infant nutrient preparations: Effect of nutrition on oxygen toxicity // J. of American College Nutrition. — 1990. — Vol. 9. — P. 190—199.

28. Natsuki R. Effect of chronic ethanol on phospholipase A2- and C-activity in chick embryo brain, heart and liver // Arukoru Kenkyuto Yakubutsu Izon. — 1995. — Vol. 30, №5. — P. 348—357.

29. Re R., Pellegrini N., Proteggente A. et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay // Free Radic. Biol. Med. — 1999. — Vol. 26, №9—10. — P. 1231—1237.

30. Rouach H., Fataccioli V., Gentil M. et al. Effect of chronic ethanol feeding on lipid peroxidation and protein oxidation in relation to liver pathology // Hepatology. — 1997. — Vol. 25, №2. — P. 351—355.

31. Sanz M.J., Ferrandiz M.L., Cejudo M. et al. Influence of a series of natural flavonoids on free-radical generating systems and oxidative stress // Xenobiotica. — 1994. — Vol. 24, №7. — P. 689—699.

32. Sasso G.F., Ceccanti M., Nardi E. et al. Cholesterol-acyltransferase (LCAT) activity in alcoholic liver disease // Panminerva med. — 1989. — Vol. 31, №1. — P. 30—31.

33. Scottova N., Vagera Z., Vecera R. et al. Pharmacokinetic study of iodine-labeled silibinins in rat // Pharmacol. Res. — 2001. — Vol. 44, №3. — P. 247—253.

34. Sudheesh S., Presannakumar G., Vijayakumar S., Vijayalakshmi N.R. Hypolipidemic effect of flavonoids from Solanum melongena // Plant-foods for human nutrition. — 1997. — Vol. 51, №4. — P. 321—330.

35. Svetashev V.I., Vaskovsky V.E. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids // J. Chromatography. — 1972. — Vol. 67, №2. — P. 376—378.

36. Tsuchiya H. Effect of green tea catechins on membrane fluidity // Pharmacology. — 1999. — Vol. 59, №1. — P. 34—44.

37. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.Y., Vasenden I.M. A universal reagent for phospholid analysis // J. Chromatography. — 1975. — Vol. 114, №1. — P. 129—141.

SUBSTANTIATION OF PROANTHOCYANIDINS ADMINISTRATION IN COMPLEX THERAPY OF CHRONIC ALCOGOLISM

FOMENKO S.E. Candidate of Biological Sciences, principal scientific fellow of laboratory of Biochemistry of V.I. Ilichev pacific oceanological institute of Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

KUSHNEROVA N.F. Doctor of Biological Sciences, chief of laboratory of Biochemistry of V.I. Ilichev pacific oceanological institute of Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

SPRYGIN V.G. Candidate of Biological Sciences, principal scientific fellow of laboratory of Biochemistry of V.I. Ilichev pacific oceanological institute of Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

KUSHNEROVA T.V. junior scientific fellow of laboratory of Biochemistry of V.I. Ilichev pacific oceanological institute of Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

It was studied the influence of natural Olygomeric Proanthocyanidin Complex (OPC) secured from preparation «Kaliphen» (water alcohol extract from Viburnum pomace) on biochemical indexes of liver functional status at patients with chronic alcoholism of II stage, being on therapy in addiction clinic of Vladivostok. Standardized preparation «Legalon» was used as a reference remedy. It was shown that administration of OPC in addition to the standard therapy promoted faster restoration of biochemical parameters of blood serum in comparison with those patients in which therapy was included Legalon. At the same time it was normalizing the activity of transaminases, was reducing the contents of general and conjugated bilirubin, LDLP at simultaneous increasing of the level of crude protein. Under the influence of OPC reduced the amount of free fatty acids and triglycerides in blood serum of patients, which is testifying to lipolysis inhibition and discontinuance of development of fatty liver infiltration. It was observed the restoration of metabolic reactions of phospholipids biosynthesis and etherif липонерозив ying function of liver. Addition of OPC to the general therapy eliminated the state of oxidative stress due to inhibition of free radical reactions and reduction of formation of toxic lipoperoxidation products.