

Коррекция патологий гепатобилиарной системы комплексным растительным средством

Чучалин В.С., Теплякова Е.М.

Correction of hepatobiliary pathology by the complex herbal remedy

Chuchalin V.S., Teplyakova Ye.M.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Чучалин В.С., Теплякова Е.М.

Изучено влияние комплексного растительного средства на метаболическую и секреторную функцию печени крыс с экспериментальными токсическим гепатитом и гиперхолестеринемией. Показано, что экстрактивный растительный комплекс ограничивает выход в кровь цитолитических и холестатических ферментов, стимулирует синтез белка, тормозит процессы липолиза, нормализует пигментный обмен печени. На фоне приема экстрактивного растительного комплекса нормализуется коллоидное состояние желчи, увеличивается пул желчных кислот, снижается уровень холестерина в желчи. Установлены выраженные холеретический и холекинетический эффекты.

Ключевые слова: солянка холмовая, чистотел, пижма, гепатопротекторы, холеретики, реология желчи.

The influence of complex herbal remedy on the secretary and metabolic functions of a liver was investigated in rates with experimental toxic hepatitis and hypercholesterolemia. The result obtained have shown that complex herbal remedy shortened the time of evolution and decreased hepatic enzymes (AST, ALT, and GGT), alkaline phosphates, total bilirubin, and cholesterol. It has also been shown that complex herbal remedy increased the protein synthesis of hepatocyte and hampered lipolysis processes. On the other hand, the active components of this remedy regulated the excessive bile production. During complex herbal remedy administration, the rheological properties of bile are normalized, bile acid pool extends, and total cholesterol in bile reduces. Along with hepatoprotective properties, remedy has the expressive choleric and cholekinetic effects.

Key words: *Salsola collina*, *Tanacetum vulgare*, *Chelidonium majus*, hepatoprotection, rheology of bile.

УДК 616.36:615.322:615.244

Введение

Тесная анатомо-функциональная взаимосвязь органов пищеварения обуславливает распространенность нарушений гепатобилиарной системы и определяет разнообразие клинической симптоматики ее патологий. Помимо цитолитического синдрома важную роль в генезе заболеваний печени и желчевыводящих путей играют холестаза и нарушения реологических свойств желчи, приводящие к снижению секреторной и метаболической функций печени, нарушению детоксикации экзо- и эндотоксинов [3—5, 8, 11]. С учетом вышеизложенного терапия заболеваний печени должна носить комплексный характер и включать коррекцию мультифакторных и различных звеньев патогенеза.

Клиническая практика показывает, что наиболее перспективными в этом плане являются лекарственные средства растительного происхождения, сочетающие гепатопротекторную и желчегонную активность [4, 7, 10]. Их ассортимент, представленный на российском рынке, невелик и

включает преимущественно импортные средства: лив52 (Индия), гепабене (Германия), гербион, холагол (Чехия), холаголум (Германия), холафлукс (Франция), хофитол (Болгария), гепатофальк (Германия). Данное обстоятельство актуализирует разработку отечественных эффективных и безопасных препаратов на основе доступного сырья. Привлекательными фармакоэкономическими характеристиками обладает оригинальное гепатопротективное средство лохеин, представляющее собой экстракт надземной части солянки холмовой (*Salsola collina* Pall.). По способности препятствовать структурно-метаболическим нарушениям печени он не уступает легалону. Вместе с тем лохеин не оказывает выраженного действия на желчевыделительную функцию. Целью исследования явилось расширение спектра биологической активности солянки холмовой за счет ее сочетания с пижмой (*Tanacetum vulgare* L.) и чистотелом (*Chelidonium majus* L.), обладающими соответственно холеретическим и холекинетическим эффектами [1, 10].

Материал и методы

Исследуемый экстракт получали по оригинальной технологии [14] из стандартизованного сырья: цветков пижмы (ГФ XI, вып. 2, с. 11), травы чистотела (ГФ XI, вып. 2, с. 47), травы солянки холмовой (ТУ 9363-006-20680882-02).

Эксперименты проводили в осенне-зимний период на 80 беспородных белых крысах-самцах массой 200—240 г, которых содержали на стандартной диете при естественном световом режиме и свободном доступе к воде. Гепатопротекторное действие экстрактивного растительного комплекса (ЭРК) изучали на модели острого токсического гепатита, вызванного тетрахлорметаном. Токсикант вводили в виде 50%-го масляного раствора на рафинированном подсолнечном масле внутривенно при помощи зонда в дозе 1,25 мл на 1 кг массы тела животного в течение 4 дней. ЭРК и препарат сравнения гепатофальк («Фальк-Фарма ГмБХ», Германия) вводили в виде водных растворов или суспензий в дозе 140 мл на 1 кг массы тела животного. Эффективная доза и оптимальные соотношения компонентов в ЭРК (экстракты пижмы, чистотела и солянки) установлены по способности испытуемых образцов уменьшать жировую дистрофию паренхимы печени и укорачивать гексеналовый сон при остром СС₄-гепатите у крыс. Тетрахлорметан вводили в желудок спустя 2 ч после введения препаратов, что исключало их прямое взаимодействие на уровне желудочно-кишечного тракта. Животные контрольных групп (по 8—10 животных в каждой группе) получали эквивалентное количество воды очищенной. Через 1 сут после последнего введения препаратов крыс декапитировали под эфирным наркозом. В сыворотке крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержание билирубина, общих липидов, холестерина (Х) с помощью наборов «Bio-latest» фирмы «Lachema» (Чехия); концентрацию белка, глюкозы с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Желчевыделительную функцию печени изучали по методу М.Д. Литвинчук и соавт. [6]. В желчи животных с помощью наборов «Bio-latest» измеряли уровень билирубина и холестерина. Сумму желчных кислот (ЖК) определяли по модифицированному методу Д.К. Новикова и соавт. [9]. Холестеринхолестериновый коэффициент (ХХК) рассчитывали как отношение суммы желчных кислот к общему количеству холестерина. Определение ЖК в желчи животных проводили

методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Sorbfil» (Россия) [2]. Собранную желчь подготавливали к хроматографии, добавляя к 1 мл желчи 30 мл смеси 96%-го этанола и трихлорэтана (1 : 1). Полученную смесь встряхивали в течение 1 мин и инкубировали в термостате при температуре 60 °С в течение 15 мин. Смесь фильтровали, осадок промывали 10 мл смеси этанола и трихлорэтана (1 : 1). К фильтрату добавляли 5 мл воды и 20 мл дихлорэтана, встряхивали в течение 1 мин и оставляли на 1 ч для полного расслоения фаз. Полученную водно-этанольную фракцию упаривали досуха. Сухой осадок растворяли в 0,1—0,5 мл 95%-го этанола. Хроматографирование проводили в системе растворителей — толуол, ледяная уксусная кислота, бутанол, вода (3 : 2 : 7 : 1). В качестве стандартных образцов использовали 0,05%-е растворы холевои, гликохолевои, таурохолевои кислот в 95%-м этаноле («Fluka Chemie», Германия). Коэффициент конъюгации желчных кислот рассчитывали как отношение свободной холевои кислоты к сумме тауро- и гликохолатов.

Активность ЭРК при нарушении реологических характеристик желчи исследовали на модели экспериментальной гиперхолестеринемии (ГХ) по модифицированному методу J. Kasbo [13]. Животные находились на дисбалансированной, обогащенной холестерином диете (65% животного жира, 30% простых углеводов, 5% белка) при ограниченном движении в течение 30 дней. Введение ЭРК и препарата сравнения начинали с 15-го дня эксперимента. Степень коллоидной дестабилизации желчи определяли по методу С.П. Чупина [12], анализируя спектральные характеристики изучаемых образцов желчи. Для оценки УФ-спектров использовали коэффициент литогенизации α , характеризующий отношение оптических плотностей, наблюдаемых в спектре полос с $\lambda_{\max} = 277$ нм и $\lambda_{\max} = 454$ нм. Коэффициент отражает процесс мицеллообразования основных компонентов желчи (ЖК, холестерол, фосфолипиды, билирубин) и, как следствие, ее агрегативную и кинетическую устойчивость.

Результаты экспериментов обработаны с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента с определением среднего арифметического значения *M* и его стандартной ошибки *m*. Анализ данных выполнен с использованием программы Statistica 5.0 for Windows.

Все экспериментальные исследования соответствовали Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987) и

Федеральному закону РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997, рецензированы и одобрены этическим комитетом СибГМУ Росздрава (регистрационный № 432 от 18.04.2006).

Результаты и обсуждение

Под влиянием тетрахлорметана и продуктов его распада у крыс развивается расстройство метаболической и секреторной функций печени, сопровождаемое повреждением липидного бислоя мембран, индукцией перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах гепатоцитов, цитолизом, нарушением метаболизма белков, углеводов, биоэнергетики, депонированием ионов кальция, угнетением желчеобразования и ферментных систем детоксикации ксенобиотиков.

Индикацией цитолиза гепатоцитов являлся рост активности печеночно-специфических ферментов: АЛТ, АСТ, ЛДГ (в 4,5; 3,9; 2,2 раза соответственно), а также выраженная холестатическая гиперферментемия — повышение уровня ЩФ в 3,3 раза и γ -ГТП в 4,7 раза по сравнению с активностью

ферментов контрольной группы. В крови отравленных тетрахлорметаном животных наблюдались гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия и гипопротейнемия (табл. 1). Тетрахлорметан вызывал угнетение секреторной функции печени, что проявлялось уменьшением общего пассажа желчи в 1,5 раза, суммы желчных кислот в 2,6 раза, холестерина в 2,4 раза и общего билирубина желчи в 2,5 раза по сравнению с соответствующими показателями контрольных животных (табл. 2).

Экспериментальная гиперхолестеринемия сопровождалась дестабилизацией компонентного состава желчи в сторону увеличения доли свободного холестерина и снижения суммарного дебита желчных кислот, что приводило к активации основных нуклеирующих факторов желчи и усилению ее литогенности. Достоверно ($p < 0,05$) снижался холатохолестериновый коэффициент (в 2,9 раза по сравнению с нормальным значением этого параметра). Признаками токсического поражения печени также служили астеновегетативные симптомы (вялость, отсутствие аппетита, потеря веса), диспепсический синдром, желтуха. Летальность в этой группе животных составила 38%.

Таблица 1

Влияние ЭРК на биохимические показатели крови при интоксикации четыреххлористым углеродом у крыс ($M \pm m$, средние из 8—10 наблюдений)

Показатель	Контроль	CCl ₄ -гепатит	ЭРК + CCl ₄	Гепатофальк + CCl ₄
АЛТ, мккат/л	0,52 ± 0,03	2,24 ± 0,02 ¹	0,88 ± 0,03 ^{1,2}	1,09 ± 0,13 ^{1,2,3}
АСТ, мккат/л	0,62 ± 0,01	2,40 ± 0,06 ¹	1,09 ± 0,09 ^{1,2}	1,20 ± 0,05 ^{1,2,3}
ЛДГ, МЕ/л	541,71 ± 2,22	1272,19 ± 2,49 ¹	661,77 ± 1,12 ^{1,2}	702,24 ± 5,60 ^{1,2,3}
γ -ГТП, мккат/л	0,25 ± 0,01	1,17 ± 0,02 ¹	0,49 ± 0,04 ^{1,2}	0,43 ± 0,06 ^{1,2,3}
ЩФ, Ед/л	290,00 ± 3,13	949,58 ± 2,85 ¹	641,55 ± 2,79 ^{1,2}	786,19 ± 3,68 ^{1,2,3}
Билирубин непрямоy, мкмоль/л	8,70 ± 0,69	19,25 ± 0,79 ¹	12,76 ± 1,57 ^{1,2}	10,5 ± 0,68 ^{1,2,3}
Билирубин общий, мкмоль/л	17,80 ± 0,51	25,76 ± 0,95 ¹	21,50 ± 0,81 ^{1,2}	21,3 ± 0,4 ^{1,2,3}
Коэффициент глюкуронирования, %	51	25 ¹	41 ^{1,2}	51 ^{1,2,3}
Холестерол, моль/л	5,61 ± 0,33	10,23 ± 0,46 ¹	8,41 ± 0,54 ^{1,2}	8,14 ± 0,34 ^{1,2,3}
Общие липиды, г/л	1,79 ± 0,05	4,82 ± 0,09 ¹	2,05 ± 0,04 ^{1,2}	2,45 ± 0,02 ^{1,2,3}
Белок, г/л	56,0 ± 1,1	25,0 ± 1,1 ¹	41,5 ± 1,7 ^{1,2}	37,1 ± 1,4 ^{1,2,3}

Примечание. $p < 0,05$ по сравнению с группами: ¹ — контроль; ² — CCl₄-гепатит; ³ — ЭРК + CCl₄.

Таблица 2

Влияние ЭРК на биохимические показатели желчи у крыс с экспериментальным токсическим гепатитом ($M \pm m$, средние из 10 наблюдений)

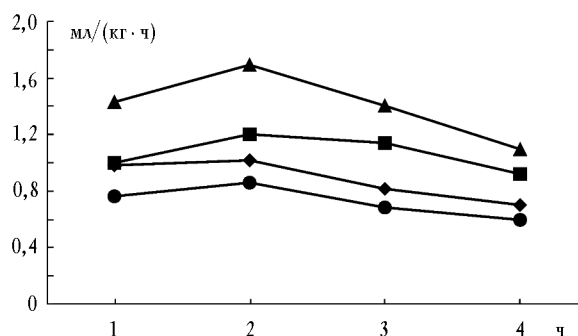
Показатель	Контроль	CCl ₄ -гепатит	ЭРК + CCl ₄	Гепатофальк + CCl ₄
Скорость желчеотделения, мл/(кг · ч)	4,4 ± 0,84	2,86 ± 0,61 ¹	5,47 ± 0,2 ^{1,2}	4,1 ± 0,36 ^{1,2,3}
Сумма желчных кислот, г/л	9,39 ± 0,49	3,56 ± 0,41 ¹	6,88 ± 0,33 ^{1,2}	7,99 ± 0,51 ^{1,2,3}
Холестерол, г/л	2,29 ± 0,12	0,96 ± 0,12 ¹	1,62 ± 0,04 ^{1,2}	1,52 ± 0,03 ^{1,2,3}

Билирубин общий, ммоль/л | 21,53 ± 2,39 | 8,46 ± 0,57¹ | 16,92 ± 1,25^{1,2} | 13,38 ± 0,57^{1,2,3}

Примечание. $p < 0,05$ по сравнению с группами: ¹ — контроль; ² — CCl₄-гепатит; ³ — ЭРК + CCl₄.

Проведенные исследования показали, что курсовое назначение ЭРК вызывает регресс гиперферментемии: активность АЛТ снижалась в 2,5 раза, АСТ — в 2,2 раза, ЛДГ — в 1,9 раза по сравнению с соответствующими показателями группы животных, не подвергавшихся лечению. ЭРК восстанавливал каталитическую функцию ферментов конъюгации, интенсивность которой подтверждалась повышением коэффициента глюкуронирования на 64%, снижением доли неконъюгированного пигмента в сыворотке крови на 20%, увеличением содержания прямого билирубина в желчи на 50% по сравнению с соответствующими показателями животных, получавших только гепатотоксин. Уменьшение повреждающего действия тетрахлорметана под влиянием ЭРК проявлялось также в снижении активности ферментов — маркеров холестаза: ЩФ на 32,4% и γ -ГТП на 58,1%. ЭРК, ингибируя активацию перекисного окисления и процессы липолиза, оказывал положительное влияние на липидный обмен. Содержание общих липидов в сыворотке крови леченых животных снижалось с (4,82 ± 0,09) до (2,05 ± 0,04) г/л при значениях (1,79 ± 0,05) г/л у животных, не подвергавшихся интоксикации. Количество свободного холестерина, составлявшее в группе токсического гепатита (10,23 ± 0,46) мг%, при использовании ЭРК уменьшилось до (8,41 ± 0,54) мг%. Отмечалось восстановление белково-синтетической функции печени: содержание белка в крови повысилось на 66% по сравнению с показателями группы животных с CCl₄-гепатитом.

Результаты экспериментов по оценке желчегонной активности свидетельствуют, что ЭРК обладает выраженными холеретическим и холекинетическим эффектами. Максимальная скорость секреции желчи наблюдалась ко 2-му часу эксперимента (рисунок). Средняя скорость секреции у животных контрольной группы достигала (1,07 ± 0,23) мл/(кг · ч), у крыс с острым токсическим гепатитом данный показатель составил (0,73 ± 0,13) мл/(кг · ч), в группах животных, получавших ЭРК и гепатофальк, скорость секреции достигала (1,40 ± 0,30) и (0,88 ± 0,15) мл/(кг · ч) соответственно.



Влияние экстрактивного растительного комплекса на скорость секреции желчи у крыс при экспериментальном токсическом гепатите: ■ — контроль; ▲ — ЭРК + CCl₄; ● — CCl₄-гепатит; ◆ — гепатофальк + CCl₄.

Таким образом, ЭРК вызывает увеличение средней скорости секреции в 1,9 раза по сравнению с этим показателем в группе животных с токсическим гепатитом и более чем на 20% превосходит среднюю скорость секреции в группе здоровых животных. Общее количество желчи, выделяемое под влиянием ЭРК, повысилось на 91% в сравнении с объемом секрета нелеченых животных и на 24% по сравнению с объемом желчи контрольной группы. По нормализующему влиянию на данные показатели эффект ЭРК превосходит активность гепатофалька в 1,3 раза. У животных с острым токсическим гепатитом под влиянием ЭРК помимо стимуляции холереза наблюдалось снижение билиарного дефицита желчных кислот (в 1,9 раза) и холестерина (в 1,7 раза) как за счет увеличения суммарного дебита желчи, так и, возможно, вследствие стимуляции их синтеза и восстановления гепатоинтестинальной циркуляции (табл. 2).

Угнетение тетрахлорметаном ферментных систем печени приводило к нарушению конъюгирования ЖК с глицином и таурином — основного фактора, лимитирующего скорость их транспорта в желчь и регулирующего оптимальное соотношение между гидрофильными и гидрофобными ЖК. Гидрофобные ЖК, в частности холевая кислота, обладают выраженным детергентным действием, проникая в липидные слои мембран органелл гепатоцитов и нарушая их нормальное функционирование. В группе животных с CCl₄-гепатитом концентрация свободной холевой кислоты в общей массе ЖК повышалась в 1,9 раза, а образование тауро- и гликохолатов снижалось в 2,4 раза по сравнению с по-

казателями контрольной группы. При этом более значительные нарушения зарегистрированы при конъюгировании ЖК с таурином: концентрация таурохолевой кислоты снизилась в 5,7 раза и составила 13% от суммы ЖК этой группы, тогда как в группе здоровых животных данный показатель составлял 28%. Коэффициент конъюгации ЖК под воздействием гепатотоксина снизился в 4,7 раза.

При использовании ЭРК отмечена тенденция к восстановлению реакций конъюгации ЖК с аминокислотами: содержание таурохолевой кислоты в желчи леченых животных увеличилось в 3,3 раза по сравнению с ее концентрацией в секрете крыс с CCl₄-гепатитом. Концентрация парных холатов (таурохолевая + гликохолевая кислота), сниженная на фоне применения тетрахлорметана до 2,92 моль/л, восстанавливалась до 5,15 моль/л. Под влиянием ЭРК происходит также уменьшение доли свободной холевой кислоты в массе ЖК в 1,5 раза (табл. 3).

ЭРК повышал коэффициент конъюгации желчных кислот в 2,7 раза по сравнению с таковым у животных с гепатопатией, тогда как гепатофальк увеличивал указанный показатель лишь в 1,4 раза.

В группе животных с экспериментальной гиперхолестеринемией на фоне высокого значения общего холестерина ЭРК восстанавливал баланс между ЖК и холестерином, снижая уровень последнего в 1,4 раза (табл. 4). При лечении ЭРК отмечен рост значений ХХК на 63,4% по сравнению с этим показателем в группе нелеченых животных.

Нормализация соотношения ЖК и холестерина, вероятно, связана с ингибированием процесса перенасыщения желчи холестерином за счет восстановления процессов его этерификации, увеличения в желчи доли холестерина, солюбилизированного полимолекулярными мицеллами, а также усиления синтеза суммы ЖК, субстратом которых он является.

Таблица 3

Влияние ЭРК на концентрацию желчных кислот в желчи крыс при экспериментальном токсическом гепатите (M ± m, средние 8 из 10 наблюдений)

Показатель	Контроль	CCl ₄ -гепатит	ЭРК + CCl ₄	Гепатофальк + CCl ₄
Сумма ЖК, мг%	938,8 ± 49,7	356,2 ± 41,2 ¹	687,6 ± 32,8 ^{1,2}	799,0 ± 51,2 ^{1,2,3}
Холевая кислота, мг%	63,8 ± 2,01	125,1 ± 10,9 ¹	81,5 ± 2,9 ^{1,2}	151,8 ± 12,2 ^{1,2,3}
Таурохолевая кислота, мг%	262,9 ± 21,4	46,3 ± 1,9 ¹	151,3 ± 22,5 ^{1,2}	119,9 ± 11,2 ^{1,2,3}
Гликохолевая кислота, мг%	93,9 ± 2,9	96,2 ± 2,2 ¹	110,0 ± 12,9 ^{1,2}	127,8 ± 19,3 ^{1,2,3}
Коэффициент конъюгации ЖК	5,84 ± 0,3	1,13 ± 0,1	3,2 ± 0,3	1,63 ± 0,10

Примечание. *p* < 0,05 по сравнению с группами: ¹ — контроль; ² — CCl₄-гепатит; ³ — ЭРК + CCl₄.

Таблица 4

Влияние комплексного растительного средства на реологические свойства желчи у крыс при экспериментальной гиперхолестеринемии (M ± m, средние 8 из 10 наблюдений)

Показатель	Контроль	ГХ	ГХ + ЭРК	ГХ + гепатофальк
Холестерин, мг%	0,89 ± 0,05	1,70 ± 0,16 ¹	1,22 ± 0,13 ^{1,2}	1,46 ± 0,09 ^{1,2,3}
Сумма желчных кислот, мг%	1433,6 ± 42,2	952,56 ± 51,4 ¹	1121,0 ± 45,1 ^{1,2}	12,74 ± 0,42 ^{1,2,3}
ХХК	16,11 ± 0,12	5,6 ± 0,06 ¹	9,18 ± 0,09 ^{1,2}	8,71 ± 0,09 ^{1,2,3}
Коэффициент литогенизации α	2,75 ± 0,27	0,56 ± 0,12 ¹	1,75 ± 0,34 ^{1,2}	1,91 ± 0,295 ^{1,2,3}

Примечание. *p* < 0,05 по сравнению с группами: ¹ — контроль; ² — гиперхолестеринемия (ГХ); ³ — ЭРК + CCl₄.

Троекратное повышение значений коэффициента литогенизации α под влиянием ЭРК по сравнению с соответствующим показателем группы животных с гиперхолестеринемией свидетельствует о преобладании в исследуемых фракциях желчи коллоидостабилизирующих факторов (аполипопротеины, фосфолипидные везикулы) над нуклеирующими (билирубин-гибридные частицы, муциновые белки). Полученные данные позволяют констатировать повышение исследу-

емым средством агрегативной устойчивости желчи и снижение ее литогенности.

Таким образом, комплекс биологически активных веществ изучаемого средства обуславливает широкий спектр воздействий на гепатобилиарную систему. Полифенольные вещества, входящие в состав ЭРК, препятствуют перекисному окислению липидов, стабилизируют лизосомальные и клеточные мембраны, тормозят проникновение в клетки пе-

чени токсинов, активируют метаболическое метилирование [10]. Аминокислоты комплекса, включая незаменимые, стимулируют специфическую РНК-полимеразу, активируют синтез белков и фосфолипидов в гепатоцитах и тем самым усиливают процессы регенерации и детоксикации в печени [8]. Алкалоиды экстракта способствуют нормализации моторико-тонических дисфункций пищеварительного тракта, обладают анальгезирующим, противомикробным, противовоспалительным действием [1]. В результате их влияния увеличивается количество секретируемой желчи и повышается осмотический градиент между желчью и кровью, что усиливает фильтрацию воды и электролитов в желчные капилляры, ускоряет ток желчи по желчным путям, снижает возможность выпадения в осадок холестерина. Это уменьшает вероятность образования желчных камней, усиливает переваривающую и двигательную активность тонкого кишечника. Увеличение количества секретируемой желчи, а также входящих в ее состав желчных кислот и холестерина активирует липазу поджелудочного сока, улучшает работу других отделов желудочно-кишечного тракта.

Выводы

1. Экстрактивный комплекс на основе травы солянки холмовой, травы чистотела и цветков пижмы оказывает гепатопротективный эффект, обладает способностью ограничивать структурно-метаболические нарушения печени.

2. Комплексное растительное средство стимулирует желчеобразовательную и секреторную функции печени, повышает коллоидную стабильность желчи.

Литература

1. Ерофеева Л.Н., Бубенчикова В.Н., Баркалая Е.В. Биологически активные вещества чистотела большого и их фармакологиче-

- ские свойства // Фармация. 1997. № 6. С. 39—41.
2. Иванов А.И. Количественное определение желчных кислот в желчи с помощью листов SILUFOL // Лаб. дело. 1973. № 8. С. 504—506.
3. Ильченко А.А., Вихрова Т.Н. Проблема билиарного сладжа // Клинич. медицина. 2003. № 8. С. 17—21.
4. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н. Применение гепабене у больных хроническим холециститом // Материалы 3-го Рос. науч. форума «Санкт-Петербург Гастро-2001». Гастрооблетень. 2001. № 2. С. 39.
5. Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. № 3. С. 25—34.
6. Литвинчук М.Д., Новосилец З.И. Точный и быстрый метод оценки активности желчегонных средств на крысах // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1980. Т. 89. С. 750—752.
7. Мухина Ю.Г., Бельмер С.В., Дегтярёва А.В., Гасилина Т.В. Холестаза и пути его коррекции в педиатрической практике: применение урсофалька // Фарматека. 2005. № 1. С. 10—16.
8. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. С. 122—131.
9. Новиков Д.К., Мятлева С.Д., Мухамедова Н.А., Чарыев Х.Э. Разделение и количественное определение суммарных желчных кислот, холестерина и белка желчи // Клинич. лаб. диагностика. 1993. № 2. С. 24—27.
10. Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. Экстракт солянки холмовой (лохеин) — эффективная защита печени. Томск: STT, 2000. 113 с.
11. Успенский Ю.П., Мехтиев С.Н. Клиническое значение нарушений реологии желчи и холестаза у больных с гепатобилиарной патологией; общий подход к фармакотерапии // Сучасна гастроентерология. 2004. № 6. С. 71—78.
12. Чупин С.П., Грицких Г.Л. Спектрофотометрические критерии литогенности желчи в ранней диагностике холестаза. М., 1993. 54 с.
13. Kasdo J., Tuchweber B. Phosphatidylcholine-enriched diet prevents gallstone formation in mice susceptible to cholelithiasis // JLR. 2003. V. 7. № 1. P. 180—200.
14. Пат. 225077 Способ получения средства, обладающего гепатопротекторной активностью «Лохеина» / В.С. Чучалин, Л.К. Михалева, А.С. Саратиков. Заявл. 25.02.2003, Опубл. 27.04.2005, Бюл. № 12, приоритет 25.02.2003. 4 с.

Поступила в редакцию 22.11.2006 г.