

ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ДІЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ГРИБА PLEUROTUS OSTREATUS

В.Г.Дем'яненко, Н.В.Кучеренко, Ю.В.Столетов*

Національний фармацевтичний університет
Луганський державний медичний університет*

Ключові слова: атеросклероз; холестерин; ліпіди крові; дисліпідемія; Pleurotus ostreatus

Проблема лікування атеросклерозу і його клінічних проявів є актуальною в Україні та в усьому світі. Найбільш ефективним методом лікування цих захворювань в теперішній час визнається використання статинів. Перспективним напрямком пошуку нових препаратів для лікування атеросклерозу і дисліпідемій є дослідження натуральних субстанцій. У роботі представлені результати дослідження гіполіпідемічної дії сухого екстракту гриба Плевроту черепичастого (Pleurotus ostreatus) на білих щурах лінії Wistar в умовах експериментальної холестеринової гіперліпідемії. Сухий екстракт гриба вводили щурам внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі в дозі 1,0 г/кг. Ліпіди крові визначали за допомогою ферментативних наборів фірми "Берінгер" (Австрія) за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора FP-901 фірми "Labsystem". Виявлено гіполіпідемічну активність екстракту гриба. Рівень загального холестерину крові і рівень атерогенних ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) були знижені застосуванням екстракту, вміст антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) утримувався на нормальному рівні.

За даними ВООЗ провідне місце серед причин високої захворюваності, передчасної інвалідизації і смертності людей займає атеросклероз і його клінічні прояви (ішемічна хвороба серця і мозку, інфаркти, інсульт, гангрена нижніх кінцівок, ураження артерій нірок). З підвищенням середньої тривалості життя населення розвинутих країн проблема атеросклерозу загострюється тому, що клінічна маніфестація атеросклерозу спостерігається, в основному, в осіб середнього та похилого віку, хоча в останні десятиріччя помітна тенденція до зростання захворюваності серед осіб молодого віку і дітей.

Величезний фактичний матеріал, заснований на експериментальних і епідеміологічних дослідженнях, переконливо свідчить про те, що дисліпопротеїнемія (ДЛП) є первинним субстратом атеросклеротичного процесу і провід-

ним чинником ризику [7]. При атеросклеротичному ураженні судин співвідношення між різними класами ліпопротеїнів (ЛП) у плазмі крові змінюється на користь ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) (ДЛП Іа типу), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (ДЛП Іб типу), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (ДЛП ІІ і ІV типу). При цьому встановлено, що при ДЛП Іб типу найчастіше розвивається атеросклероз з його різноманітними клінічними проявами. Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) вважають антиатерогенними. Низький рівень ЛПВЩ і пов'язаного з ними холестерину (ХС) є самостійним чинником ризику ІХС і атеросклеротичних уражень мозку [7].

За оцінками епідемічного стану атерогенна ДЛП, яка потребує інтенсивного лікування, спосте-

рігається у 60% дорослого населення. Цьому сприяють особливості національної дієти мешканців України [1]. Щоб добитися зниження розповсюдження захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, треба провести роботу з нормалізації рівня ХС і покращення показників інших фракцій ліпідів у населення. Можна прогнозувати середнє скорочення частоти тяжких ускладнень ІХС на 2% на кожен відсоток зниження рівня загального холестерину (ЗХС) [2].

При цьому слід зазначити, що ліпіднормалізуюча терапія дає позитивні ефекти при атеросклерозі будь-якої локалізації [1].

Найбільш ефективним методом лікування дисліпідемії (ДЛ) у теперішній час визнається використання статинів. Цей клас препаратів приводить до ймовірного зниження ризику розвитку атеросклерозу у здорових осіб і попереджає судинні ускладнення [4].

Однак, незважаючи на величезний арсенал лікарських засобів, що використовуються для лікування атеросклерозу і його клінічних проявів, особливий інте-

В.Г.Дем'яненко — професор, доктор фарм. наук, завідувач кафедри товарознавства Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Н.В.Кучеренко — аспірант, асистент кафедри технології ліків Луганського державного медичного університету

Таблиця 1

Вплив сухого екстракту гриба Плевроту черепичастого і препарату “Ловастатину-КМП” на рівень загального холестерину і тригліцеридів у сироватці крові щурів при експериментальній гіперліпідемії ($M \pm m$, $n=32$)

Група тварин	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Інтактні тварини	1,63±0,07	0,67±0,05
Контрольна патологія	4,86±0,09*	1,01±0,03*
Ловастатин-КМП	2,21±0,05**	0,91±0,09
Екстракт гриба	3,0±0,08**	0,87±0,06

Примітки:

- 1) * — $P < 0,05$ по відношенню до інтактних тварин;
2) ** — $P < 0,05$ по відношенню до контрольної патології.

рес представляють натуральні препарати внаслідок їх нешкідливості, більш м'якої дії, оскільки антиатеросклеротична терапія повинна бути тривалою, багаторічною, можливо, позитивною.

З успіхом використовуються препарати часнику (часникова олія, часниковий сік, водний екстракт часнику, таблетки часникового порошку), в яких виявлена непряма (вплив на фактори ризику) і пряма (на судинну стінку) дія, здатна попереджати виникнення і розвиток атеросклеротичного ураження або викликати його регрес [9].

Певний інтерес представляють літературні дані, які свідчать про ліпіднормалізуючий і антиатерогенний ефект висушеного подрібненого гриба Плевроту черепичастого (*Pleurotus ostreatus*), а також водного екстракту з нього. В експериментах на щурах і сірійських хом'яках встановлено попередження прогресування гіперхолестеринемії і накопичення холестерину в печінці [11-19], скорочення розповсюдженості сегментарного ураження коронарної артерії і центрального фіброзу міокарда, зниження розповсюдженості ксантомних (пінистих) клітин у всіх видах уражень. [11]. Біохімічний механізм гіпохолестеринемічної дії гриба пов'язаний зі зниженим всмоктуванням [16-19] і біосинтезом холестерину [13-14, 18-19] вкупі зі збільшенням катаболізму холестерину і виділенням продуктів його розпаду — жовчних кислот [16-19]. Зниження синтезу холестерину в пе-

чінці пояснюється інгібуванням 3-гідрокси-3-метилглутарил — КоА — редуктази (HMG-КоА), ключового ферменту біосинтезу холестерину [13]. Встановлено також, що гіпохолестеринемічний ефект гриба Плевроту черепичастого є дозозалежним [15].

Плеврот черепичастий — дереворуйнуючий їстівний гриб, який належить до екологічної групи грибів-ксилофітів. На думку авторів публікації [20], здатність грибів роду Плеврот руйнувати лігнін пов'язана з присутністю ферменту, приєднаного до полісахаридного комплексу у складі гриба. Оскільки лігнін і холестерин мають східну структуру, дія лігнінруйнуючого ферменту гриба проявляється по відношенню до холестерину.

Метою нашого дослідження було вивчення на експериментальній моделі гіполіпідемічної дії сухого екстракту гриба Плевроту черепичастого (*Pleurotus ostreatus*).

Матеріали та методи

Визначення специфічної активності екстракту гриба виконане у відповідності до вимог по експериментальному вивченню гіполіпідемічних і протиатеросклеротичних засобів [5].

Дослідження проводили на 32 щурах-самцях лінії Вістар приблизно одного віку і маси (160,0-180,0). Експериментальну гіперліпідемію у щурів викликали введенням холестерину в дозі 0,5 г/кг і 30% насичених жирів, а також 5000 МО вітаміну Д протягом 3-х тижнів [8, 10]. Холестерин у вка-

заній дозі вводили тваринам внутрішньошлунково за допомогою зонду у вигляді суспензії на соняшниковій олії. В якості насиченого жиру використовували свинячий жир, який щури отримували одночасно з кормом (стандартний раціон віварію) як і вітамін Д.

Препаратом порівняння служив препарат “Ловастатин-КМП” (ВАТ “Київмедпрепарат”).

Гіполіпідемічну дію препаратів вивчали при внутрішньошлунковому введенні в лікувально-профілактичному режимі паралельно з формуванням модельної патології.

Всі тварини були згруповані в 4 групи по 8 щурів у кожній:

1 група — контроль (інтактні тварини), 2 група — контроль-патологія (тварини з експериментальною гіперліпідемією), 3 група — тварини, яких лікували ловастатином у дозі 1,5 мг/кг (ОД₅₀ у щурів) [3], 4 група — тварини, яких лікували сухим екстрактом гриба Плевроту черепичастого в дозі 1,0 г/кг.

У ході експерименту 1 раз на тиждень з метою корекції доз препаратів проводили контрольне зважування тварин.

Кров для біохімічних випробувань отримували після 18 год голодування щурів на 22-й день експерименту після швидкої декапітації, яку здійснювали на тлі введення щурам барбамілу.

У сироватці крові визначали вміст показників гіперліпідемії: загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) за допомогою ферментативних наборів фірми “Берінгер” (Австрія) та напівавтоматичного біохімічного аналізатора FP-901 фірми “Labsystem”. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали методом, запропонованим Gottfred і Rosenberg [6]. Отримані результати були оброблені статистично з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Утримання тварин на атерогенній дієті обумовило різкі зміни

Таблиця 2

Вплив сухого екстракту гриба Плевроту черепичастого і препарату “Ловастатину-КМП” на рівень ліпопротеїнів крові щурів при експериментальній гіперліпідемії ($M \pm m$, $n=32$)

Група тварин	ЛПДНЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л
Інтактний контроль	0,45±0,08	0,76±0,06	0,65±0,03
Контрольна патологія	0,90±0,07*	2,35±0,08*	0,51±0,02*
Ловастатин-КМП	0,78±0,03	0,94±0,10**	0,67±0,03**
Екстракт гриба	0,84±0,05	1,15±0,07**	0,68±0,02**

Примітки:

- 1) * — $P < 0,05$ по відношенню до інтактних тварин;
2) ** — $P < 0,05$ по відношенню до контрольної патології.

ліпідного та ліпопротеїнового обміну. Як видно з табл. 1, наприкінці третього тижня досліду у щурів групи контрольної патології рівень ЗХС крові збільшився у 3 рази, а рівень ТГ — у 1,5 рази ($P < 0,05$) порівняно з групою інтактних тварин.

Також спостерігалось збільшення рівня ЛПДНЩ у 2 рази, ЛПНЩ — у 3 рази, а рівень ЛПВЩ знизився у 1,3 рази ($P < 0,05$), як видно з табл. 2. Тому, проаналізувавши дані табл. 1 і 2, можна зробити висновок, що у щурів спостерігається порушення ліпідного і ліпопротеїнового спектра крові, що є характерним для гіперліпідемії.

У групі тварин, які отримували екстракт гриба, спостерігали зниження рівня ЗХС сироватки крові на 38,35%. Ловастатин за тих же умов знижував рівень ЗХС

на 56,4%. Що стосується рівня ТГ, то дія препаратів проявилася в тенденції до зниження цього показника (табл. 1).

При введенні екстракту гриба відбулося зниження вмісту ЛПНЩ у крові щурів у 2 рази, під впливом ловастатину — у 2,5 рази. Введення екстракту гриба і референс-препарату не приводило до достовірних змін рівня ЛПДНЩ у крові щурів, хоча намітилась тенденція до нормалізації цього показника.

Слід відзначити, що у щурів, які отримували екстракт гриба та ловастатин, рівень ЛПВЩ відповідає рівню інтактних тварин, тому можна припустити, що введення досліджуваного екстракту та препарату порівняння на фоні гіперхолестеринемії підтримувало нормальний рівень цих антиатерогенних ліпопротеїнів (табл. 2).

З дослідження видно, що в кількісному відношенні зниження рівня ЗХС під дією екстракту гриба дещо поступається референс-препарату. Але за даними клінічних випробувань гіпохолестеринемічних препаратів (у тому числі і статинів) зниження середнього рівня ЗХС та ЛПНЩ на 30-40% достатнє для поліпшення клінічної картини у хворих при серцево-судинних захворюваннях [2].

Дія екстракту гриба, можливо, обумовлена хімічним складом його полісахаридного комплексу, який містить фермент, що руйнує споріднені з лігніном у хімічному відношенні сполуки [20], а також хітин, що чинить сорбційну дію. За даними літератури гіполіпідемічний ефект гриба обумовлений інгібуванням 3-гідрокси-3-метилглютарил — КоА — редуктази (HMG-CoA) [13].

ВИСНОВКИ

1. Досліджений екстракт гриба Плевроту черепичастого чинить гіполіпідемічну дію, що виражається у зниженні рівнів ЗХС крові та атерогенних ЛПНЩ.

2. У кількісному відношенні зниження показника ЗХС під дією екстракту гриба дещо поступається референс-препарату.

3. Згідно із сучасними вимогами до зниження показників ліпідного спектра крові досліджений екстракт проявляє достатній ефект.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. //Терапевт. архив. — 1997. — №11. — С. 75-81.
2. Арутюнов Г.П. //Лекции для практикующих врачей. Матер. XI Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство". — М., 2004. — С. 10-17.
3. Белай И.М. //Фармакол. вісник. — 1991. — №1. — С. 10-12.
4. Волков В.И., Строна В.И. //Международ. мед. журн. — 2003. — №4. — С. 14-17.
5. Горчакова Н.А., Малая Л.Т., Бобров В.А. и др. Методические рекомендации по изучению гиполлипидемических и антиатеросклеротических средств. — К.: ФК МЗ Украины, 1996. — 28 с.
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. — Мн: Белорусь, 1982. — 311 с.
7. Кульчицкий О.К., Новикова С.Н. //Журн. практ. лікаря. — 2003. — №5. — С. 24-28.
8. Мирончик В.В., Лукашик Н.К., Борец В.М. и др. //Здрав. Бел. — 1981. — №7. — С. 61-64.
9. Орехов А.Н. //Терапевт. архив. — 1998. — №8. — С. 75-78.
10. Рыженков В.Е., Окуневич В.И., Петропавловський Г.А. //Патол., физиол. и эксперим. терапия. — 1986. — №5. — С. 5-7.

11. Bobek P., Galbavy S. // *Ceska Slov. Farm.* — 1999. — Vol. 48, №5. — P. 226-230.
12. Bobek P., Ginter E., Kuniak L. et al. // *Nutrition.* — 1991. — Vol. 7, №2. — P. 105-108.
13. Bobek P., Hromadova M., Ozdin L. // *Experientia.* — 1995. — Vol. 51, №6. — P. 589-591.
14. Bobek P., Ozdin L. // *Z. Ernahrungswiss.* — 1996. — Vol. 35, №3. — P. 249-252.
15. Bobek P., Ozdin L., Kajaba I. // *Physiol. Res.* — 1997. — Vol. 46, №4. — P. 327-329.
16. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L. // *Nahrung.* — 1996. — Vol. 40, №4. — P. 222-224.
17. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L. // *Z. Ernahrungswiss.* — 1994. — Vol. 33, №1. — P. 44-50.
18. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L., Hromadova M. // *Cas. Lek. Cesk.* — 1997. — Vol. 136, №6. — P. 186-190.
19. Bobek P., Ozdin O., Mikus M. // *Physiol. Res.* — 1995. — Vol. 44, №5. — P. 287-291.
20. Gutierrez A., Bocchini P., Galletti G.C., Martinez A.T. // *Applied & Environmental Microbiology.* — 1996. — Vol. 62, №6. — P. 1928-1934.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (057) 717-37-61.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 03.11.2005 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату “**Піносол**” (краплі для носа по 10 мл у фл.) виробництва “Slovakofarma”, Словенія

Дитині П. (12 років, хлопчик) з діагнозом гостра респіраторна вірусна інфекція, кропив'янка для лікування закладеності носа був призначений піносол (інтраназально по 2 краплі 2 рази на добу). Після застосування препарату у нього з'явилися уртикарні висипання по всій поверхні тіла, зливні навколо колінних та ліктьових суглобів. Піносол відмінили, для покращення стану хворого призначили супрастин, натрію хлорид, кальцію глюконат, дексаметазон, димедрол, активоване вугілля. Після проведеного лікування небажані явища зникли без наслідків. Зазначена реакція призвела до подовження термінів госпіталізації на дві доби.

З анамнезу відомо, що на розвиток небажаної реакції могло вплинути вживання сурогатної чорної ікри. Інформація надійшла від Кримського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.