

УДК 616.36 – 002 – 099.3

© Коллектив авторов.

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

О.Ю.КАТИКОВА, Я.В.КОСТИН, Р.И. ЯГУДИНА, В.С.ТИШКИН.

Государственный университет, Ульяновск,
432063, К. Либкнехта, 1. Тел. 32-29-60

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск
430000, Большевицкая, 68. Тел. 31-10-01

Изучено влияние оригинальных сборов растительного происхождения (содержащих соки корнеплодов свеклы обыкновенной и моркови посевной, отвар плодов шиповника, настои кукурузных рыльцев, листьев мяты перечной, наземной части хвоща полевого) на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы сыворотки крови лабораторных крыс при остром токсическом гепатите, вызываемом четырёххлористым углеродом. Установлено антиоксидантное действие этих сборов, которое подтверждается уменьшением содержания в сыворотке крови лабораторных животных конечных (малоновый диальдегид) и промежуточных (диеновые конъюгаты) продуктов липопероксидации, отсутствием падения уровня эндогенного α -токоферола и активности глутатионзависимых ферментов.

Ключевые слова: гепатит, синдром пероксидации, растения, антиоксиданты.

ВВЕДЕНИЕ. Активация процессов пероксидации липидов биомембран может рассматриваться как один из факторов альтерации гепатоцитов и формирования хронических гепатитов [1-3]. Нарушение динамического равновесия в системе перекисное окисление липидов (ПОЛ) – антиоксидантная защита (АОЗ) со сдвигом в сторону свободно-радикального окисления липидов и биополимеров определяет цитоллиз – ведущий патоморфологический синдром поражения печени [4-6]. Под влиянием иницилирующего фактора (гепатотропные вирусы, ксенобиотики, ионизирующее излучение) осуществляется ослабление АОЗ с развитием синдрома пероксидации, характеризующегося повреждением мембран гепатоцитов, инаktivацией и трансформацией антиоксидантных ферментов, накоплением инертных продуктов полимеризации, подавлением

митотической активности клеток, прогрессирующим развитием фиброза [7,8]. По мнению ряда исследователей, при поражениях гепатобилиарной системы с эффективностью могут быть использованы препараты из растительного сырья, поскольку растения содержат натуральные биологически активные комплексы, способные ингибировать ПОЛ и стабилизировать мембраны гепатоцитов, в связи с этим облегчить течение острых и хронических гепатитов и существенно сократить реабилитационные сроки [9-12]. Целью настоящего исследования явилось изучение показателей ПОЛ (содержания МДА и ДК сыворотки) и АОЗ (содержания α -токоферола и активности ГР сыворотки) у крыс на модели острого токсического гепатита, вызванного введением четыреххлористого углерода при применении оригинальных комплексов растительного происхождения и официальных гепатопротекторов.

МЕТОДИКА. Эксперимент выполнен на 100 белых крысах-самцах линии Вистар массой 220-260 граммов путем воспроизведения острого токсического гепатита однократным подкожным введением 50 % масляного раствора четыреххлористого углерода из расчета 0,5 мл на 100 г массы тела животного. Были сформированы группы животных: интактная (15 крыс), контрольная (15 крыс), группа сравнения с применением многокомпонентного гепатопротектора растительного происхождения ЛИВ 52 (15 крыс), 5 опытных групп с пероральным введением оригинальных комбинаций фитопрепаратов - сборов № 6 (10 крыс), № 7 (10 крыс), № 8 (15 крыс), № 9 (10 крыс) и сока корнеплода свеклы обыкновенной (10 крыс) [13]. Гепатопротекторное действие исследуемых препаратов изучалось при двукратном суточном интрагастральном чреззондовом введении в лечебно-профилактическом режиме (за два дня до и в течение семи суток после инициации токсического гепатита). Сборы вводили в дозе 0,5 мл на 100 граммов массы тела животного в сутки. Водные извлечения из исследуемых растений готовились по общим правилам технологии приготовления настоев и отваров, регламентированным ГФХ. Состав изучаемых сборов представлен в таблице 1.

Таблица 1. Состав исследуемых сборов.

Сбор № 6	Сбор № 7	Сбор № 8	Сбор № 9
Настои:	Настои:	Настои:	Настои:
Кукурузных	Кукурузных	Кукурузных	Кукурузных
рылец 5 частей	рылец 3 части	рылец 2,5 части	Рылец 2,5 части
Мяты	Мяты	Мяты	Мяты
перечной 5 частей	перечной 3 части	перечной 2,5 части	Перечной 2,5 части
Сок свеклы 90	отвар плодов	Хвоща полевого 2,5	Хвоща полевого 2,5 части
частей	Шиповника 3 части	части	Отвар плодов
	Сок свеклы 90	Отвар плодов	Шиповника 2,5 части
	частей	шиповника 2,5 части	Сок моркови 45 частей
		Сок свеклы 90 частей	Сок свеклы 45 частей

Объектом исследования избрана сыворотка крови, которая забиралась у наркотизированных диэтиловым эфиром животных на 7 сутки эксперимента. Определяли промежуточные и конечные продукты перекисного окисления липидов – ДК и МДА сыворотки [14,15]. Содержание α -токоферола сыворотки определяли по методу Рудакова-Шилина (1982). Активность глутатионредуктазы сыворотки оценивалась по уменьшению содержания НАДФН на

спектрофотометре СФ-46 при длине волны 340 нм [16]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась по методам вариационной статистики на РС с применением программы EXCEL. Для оценки статистической достоверности различий сравниваемых средних величин использовали критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Среди здоровых особей группы интактных животных уровень МДА сыворотки крови составил $0,24 \pm 0,03$ мкмоль/мл. CCl_4 расщепляется до свободного радикала CCl_3 , который вызывает перекисное лавинообразное окисление липидов [17]. Под действием интоксикации произошло увеличение содержания МДА сыворотки крови животных контрольной группы на 212,5 %, достигнув абсолютного значения $0,75 \pm 0,09$ мкмоль/мл (таб. 2).

Таблица 2. Содержание МДА, ДК, α -токоферола и активность ГР сыворотки крови у крыс на 7 сутки после введения CCl_4 .

Группа	Интакт- Ная	Контроль- ная	ЛИВ 52	Сок свеклы	Сбор № 6	Сбор №7	Сбор №8	Сбор №9
МДА ^a	$0,24 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,09$	$0,46 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,01$
p		$p^{**} < 0,01$	$p^{*} < 0,05$	$p^{*} < 0,01$	$p^{*} < 0,05$	$p^{*} < 0,01$	$p^{*} < 0,01$	$p^{*} < 0,01$
ДК	$0,54 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,01$	$0,89 \pm 0,06$	$0,63 \pm 0,05$	$0,80 \pm 0,04$	$0,65 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,04$	$0,54 \pm 0,03$
p		$p^{**} < 0,05$	$p^{*} < 0,05$	нд	нд	нд	нд	нд
α -токо- ферол	$4,5 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,3$
p		$p^{**} < 0,05$	нд	нд	$p^{*} < 0,05$		$p^{*} < 0,01$	
ГР	$23,3 \pm 1,9$	$6,8 \pm 0,4$	$16,7 \pm 1,4$	$36,4 \pm 2,4$	$18,4 \pm 1,4$	$20,0 \pm 1,0$	$19,4 \pm 2,1$	$22,8 \pm 1,7$
p		$p^{**} < 0,01$	$p^{*} < 0,01$	$p^{*} < 0,05$	$p^{*} < 0,01$	$p^{*} < 0,01$	$p^{*} < 0,05$	$p^{*} < 0,01$

Примечание: Концентрация МДА выражена в мкмоль/мл, а Дк и α -токоферола – мкМ; активность ГР выражена в мккат/л/мин. p^{*} - достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p^{**} - достоверность различий по сравнению с интактной группой. Нд- различия статистически не достоверны

Все виды лечебно-профилактической коррекции продемонстрировали способность сдерживать свободнорадикальную агрессию. Максимальной она оказалась в группе животных, получавших сок свеклы обыкновенной. В этой группе содержание МДА сыворотки крови увеличилось лишь на 20,8 % по сравнению с интактной группой, достигнув значения $0,29 \pm 0,02$ мкмоль/мл. Несколько меньшую способность снижения МДА сыворотки продемонстрировали сборы № 9 и № 8, в которых отмечался рост показателя на 25,0 и 45,8 % (таб. 2). Применение сборов № 7, № 6, а также ЛИВ 52 в меньшей степени препятствовало сольюбилизации мембран и, как следствие, росту эндогенной интоксикации. В этих группах отмечалось увеличение уровней МДА сыворотки крови по сравнению с интактной группой, соответственно, на 50,0, 66,7 и 91,7 %. Таким образом, гепатопротектор растительного происхождения ЛИВ 52 в данном анализе продемонстрировал наименьшую способность сдерживать свободнорадикальную агрессию: содержание конечного

продукта ПОЛ - МДА сыворотки крови в группе животных, получавших данный препарат, составило $0,46 \pm 0,03$ мкмоль/мл (таб. 2).

Под действием четыреххлористого углерода отмечается увеличение содержания ДК сыворотки крови на 116,67 % в контрольной группе. Применение сбора № 9 не вызвало изменения содержания этого показателя ПОЛ у лабораторных животных, но эти данные не являются статистически достоверными. При применении сока корнеплода свеклы обыкновенной и сбора № 7 содержание ДК сыворотки крови незначительно отличалось от содержания ДК сыворотки крови интактных животных, но тенденция к повышению значения показателя есть. На фоне применения ЛИВ 52 абсолютное значение ДК сыворотки оказалось наиболее высоким среди групп сравнения – $0,89 \pm 0,06$ мкМ.

Изменение уровня эндогенного α -токоферола сыворотки крови лабораторных животных характеризовалось разнонаправленностью среди групп сравнения. Так, при применении сока корнеплода свеклы обыкновенной и сбора № 9 отмечается увеличение содержания α -токоферола сыворотки крови по сравнению с группой интактных животных. На фоне применения ЛИВ 52 и сбора № 7 данный показатель практически не претерпевает изменений. При применении сборов № 6 и № 8 зарегистрировано наиболее значительное снижение уровня эндогенного α -токоферола, соответственно, на 28,89 и 22,22 %.

Глутатионредуктаза сыворотки крови относится к ферментам антиоксидантной защиты, осуществляющим перенос электронов от фонда НАДФН и НАДН к свободным радикалам. Моделирование острого токсического CCl_4 – гепатита свидетельствует о падении активности ГР сыворотки крови, что означает вступление ПОЛ в фазу декомпенсации. В группе интактных животных активность ГР сыворотки крови составила $23,3 \pm 1,9$ мккат/л/мин. При введении опытным животным CCl_4 отмечено неоднозначное по интерпретации изменение этого показателя. Так, в контрольной группе отмечено снижение активности ГР сыворотки крови на 70,8 % - абсолютное значение – $6,8 \pm 0,4$ мккат/л/мин [таб. 2]. В группах животных, получавших ЛИВ 52, сборы № 6, № 8, № 7 и № 9 отмечалось снижение активности ГР сыворотки крови по сравнению с группой интактных животных, соответственно, на $28,3 > 21,0 > 16,8 > 14,2 > 2,2$ %. На фоне лечебно – профилактического применения сборов № 9, № 7 и № 8 отмечено наименьшее падение активности ГР сыворотки крови, соответственно, до $22,8 \pm 1,7$, $20,0 \pm 1,0$ и $19,4 \pm 2,1$ мккат/л/мин. Активность ГР сыворотки крови в группе животных, получавших сок свеклы обыкновенной, возросла на 56,2 % по сравнению с группой интактных животных и достигла абсолютного значения $36,4 \pm 2,4$ мккат/л/мин. Подобный неадекватный рост активности фермента ГР позволяет сделать предположение о неостребованности данного фермента, что может быть следствием истощения фонда НАДФН и НАДН.

На модели острого токсического повреждения печени четыреххлористым углеродом растительные сборы № 9, 8 и 7 продемонстрировали способность препятствовать перекисному окислению липидов, превосходящую таковую фитокомплекса сравнения № 6 и официального гепатопротектора ЛИВ 52. Листья мяты перечной, сок корнеплода свеклы обыкновенной (*Beta Vulgaris*) содержат большое количество аминокислоты Бетаин ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$), содержащей в составе три CH_3 группы (1- карбокси- N, N, N- триметилметанамина гидроксида). Поступление в организм в составе растительных сборов веществ полифенольной природы (флавоноиды, катехины), предшественников глутатиона, а также

каротиноидов, тиамина, рибофлавина, пиридоксина, токоферолов, кверцетина, аскорбиновой кислоты и микроэлементов (селен, марганец, цинк) объясняет меньшее падение активности ГР сыворотки крови (фермента глутатионзависимой АОЗ) и эндогенного α -токоферола, чем в контрольной группе, и, следовательно, снижение агрессивного воздействия свободных радикалов на клеточные мембраны [10,12]. При токсическом поражении печени разрушаются структуры мембран, отмечается их порозность и снижается текучесть. Применение богатых бетаином и биоантиоксидантами сборов способствует уменьшению альтерации бислоя клеточных мембран за счет ингибирования ПОЛ.

Таким образом, сборы из растений средней полосы России, отличающиеся простотой технологии изготовления и дешевой себестоимостью, могут быть с эффективностью использованы в качестве антиоксидантов при токсических поражениях печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко И.Г., Кожемякин Л.А. (1990) Успехи гепатологии. Рига: РМИ.- Вып. **15**, 135-148.
2. Бунятян Н.Д., Чикиткина В.В., Яковлева Л.В. (1998) Экспер. и клин. фармакол., **61**, № 5, 53-55.
3. Скакун Н.П. (1987) Врачебное дело. **10**, 86-91.
4. Абакумов Г.З., Новицкий Г.К., Легонькова Л.Ф. (1988) Вопр. мед. хим. **6**, 30-32.
5. Катикова О.Ю., Тишкин В.С. (1999) Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол и колопроктол. **5**, № 1X., 89.
6. Ягода А.В., Смирнова О.В., Мосин В.И. (1988) Тер. архив.- № 2, 54-58.
7. Воскресенский О.Н., Бобырев В.Н. (1992) Вопр. мед. химии. **38**, № 4, 21-31.
8. Мазо В.К. (1998) Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. № 1, 47-53.
9. Васильев А.В., Полоз Т.П., Соколов Н.Н. (2000) Вопр. мед. химии. **46**, № 2, 201-209.
10. Донцов В.В., Донцов И.В. (1992) Лекарственные растения и продукты пчеловодства.- Н. Новгород: «Флокс».
11. Яковлева Л.В., Бунятян Н.Д., Герасимова О.А. (1998) Экспер. и клин фармакол. **61**, № 6, 48-50.
12. Нуралиев Ю. Лекарственные растения. (1991) Н.Новгород: СП «ИКПА».
13. Христич М.Н. (1998) Автореф. дис....канд. биол. наук «Сравнительная оценка эффективности антиатеросклеротического действия лекарственных средств природного происхождения».- Саранск.
14. Орехович В.Н. (ред.) (1977) Современные методы в биохимии. М.
15. Ushijima M., Mihara M. (1978) Analit. Biochem. **86**, 271-278.
16. Carlberg I., Mannervik B. (1975) J. biol. Chem., **250**, 5475-5480.
17. Келейникова Т.Т. (1998) Автореф. дисс..... канд. мед. наук «Изучение гепатопротекторной активности мексидола при острых и хронических повреждениях печени».- Саранск.

Поступила 13.09.00.

**THE INFLUENCE OF HERBS ORIGIN DRUGS
ON LIPID PEROXIDIZATION DURING ACUTE
TOXIC DAMAGE OF LIVER**

O.YU. KATIKOVA, Ua. V. KOSTIN, R. I. YAGUDINA, V.C. TISHCIN.

State University, Ulyanovsk, 432063, K. Libknechta, 1.

Phone (8422) 32-29-60.

Mordovsky state University, Saransk, 430000, Bolshevistskaya, 68.

Phone (8342) 33-10-01.

The influence of the original vegetable complexes (which include: juices of beet-root and carrot, decoction of dogrose berries, extracts of corn silk, leaves of peppermint and some other components) on the indicators of the cytolysis, lipid peroxidation and antioxidant system of serum of the laboratory rats with acute toxic hepatitis, was investigated. The vegetable complexes exhibited antioxidant effects which were proved by the reduction of the final and intermediate products of lipoperoxidization, the absence of decline of the level of endogenous α -tocopherol content and glutathione dependent enzymes.

Key words: hepatitis, syndrome of peroxidization, plants, antioxidants.