

ДК: 615.32.322+ 615.32.324+615.36  
Коллектив авторов

## **ВЛИЯНИЕ БАЛЬЗАМОВ "ГЕРБАМАРИН"Т НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ГЕПАТО-БИЛИАРНОЙ СИСТЕМ**

*А.М. Попов, Т.И. Бурцева, И.А. Ли, Н.В. Семенова, Э.П. Козловская*

Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток  
690022, пр. 100-лет Владивостоку, 159; тел.: (4232)311197; факс 314050;  
эл. почта: popovam@mail.primorye.ru

Для оценки лечебно-профилактических свойств двух видов БАД серии "Гербамарин"Т изучено их действие на показатели сердечно-сосудистой и гепато-билиарной систем экспериментальных животных, содержащихся на холестериновой диете, и на модели токсического гепатита, соответственно. Показано, что применение БАД "Гербамарин"Т для больных гипертонией и ожирением на фоне холестериновой диеты вызывает резкое снижение содержания холестерина и триглицеридов, оказывает позитивное влияние на профиль липопротеинов плазмы крови с преимущественным увеличением содержания липопротеинов высокой плотности - основного антиатерогенного фактора. Лечебно-профилактическое применение бальзама "Гербамарин-печёночный"Т в значительной степени предотвращает функциональные нарушения в печени, вызванные интоксикацией  $\text{CCl}_4$ , восстанавливает практически до нормальных значений уровень МДА, диеновых конъюгатов и печеночного белка, а также значительно снижает количество билирубина в сыворотке крови. Результаты изучения БАД серии "Гербамарин"Т позволяют рекомендовать их в качестве средств дополнительной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях и поражениях печени различного генеза.

**Ключевые слова:** биологически активные добавки, антиоксиданты, гепатопротекторы

**ВВЕДЕНИЕ.** Ухудшение экологического состояния окружающей среды, неправильное питание и рост потребления некачественных продуктов, а также медицинских и наркотических препаратов предъявляют повышенные требования к способности организма противостоять воздействию извне поражающим факторам. В этом случае наибольшему деструктивному воздействию подвергается печень, которая является основным органом, участвующим в метаболизме и детоксикации чужеродных соединений (ксенобиотиков). Не в меньшей степени страдает сердечно-сосудистая система, заболевания которой обостряются из-за нарушения баланса в метаболизме холестерина, жирных кислот и липидов, избыточное потребление которых приводит к атеросклерозу. Клетки и ткани здорового организма обладают эндо- и экзогенными механизмами антиоксидантной защиты, позволяющими удалять активные формы кислорода (АФК). Сложный комплекс ферментов - супероксиддисмутаза (СОД), глутатионредуктаза, каталаза, а также витамины Е и С являются основными элементами эндогенной антиоксидантной защиты организма [1]. Однако, его защитные возможности часто недостаточны, чтобы противостоять окислительному стрессу и сохранять в норме липидный баланс. Поэтому в

### ЭФФЕКТЫ БАЛЬЗАМА "ГЕРБАМАРИН"

настоящее время возрастает потребность в разработке и внедрении биологически активных добавок (БАД), включающих экзогенные антиоксиданты и другие биологически активные вещества (БАВ), которые обладают способностью эффективно стимулировать и поддерживать на нормальном уровне защитные силы организма.

В последнее время все большую популярность завоевывает такой вид БАД, как бальзамы. Они используются как средства дополнительной терапии при различных заболеваниях организма. Кратко бальзамы можно определить как жидкие концентраты натуральных БАВ, предназначенные для обогащения рациона питания. Действие природных БАВ в составе бальзамов значительно мягче синтетических лекарственных средств, так как развитие и совершенствование биосинтетических путей животных, в том числе и человека, протекало под непосредственным влиянием пищевых и лекарственных растений, которые содержат сложные смеси вторичных метаболитов различной химической структуры. Согласно современным представлениям [1], указанные метаболиты принимают непосредственное участие в регуляции и контроле различных биохимических путей в организме человека. Эти взгляды нашли широкую поддержку, получили экспериментальное подтверждение и развитие в современных теориях функциональной пищи и оптимального питания. Учитывая уникальное разнообразие морской и наземной флоры и фауны Дальнего Востока, нами были разработаны и внедрены в производство два вида сиропных бальзамов серии "Гербамарин"Т направленного действия [2, 3]. Основная особенность композиционного состава БАВ этих бальзамов состоит в том, что помимо повышения общего уровня адаптационно-приспособительных реакций организма, они обладают преимущественным действием на определенные его органы и системы.

В состав бальзама "Гербамарин"Т для больных гипертонией и ожирением входят экстракты и БАВ лекарственных растений, гидролизаты морских беспозвоночных с преимущественным эффектом в отношении сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. В бальзаме "Гербамарин-печеночный"Т представлен широкий спектр антиоксидантов, аминокислот, витаминов и других БАВ растительного и животного происхождения, необходимых для нормального функционирования печени.

Для объективной оценки лечебно-профилактических свойств указанных бальзамов серии "Гербамарин"Т мы изучили их действие на показатели сердечно-сосудистой и гепато-билиарной систем экспериментальных животных, содержащихся на холестериновой диете, и на модели токсического гепатита.

**МЕТОДИКА.** В работе исследовали два сиропных бальзама "Гербамарин"Т: 1 - для лечения и профилактики гипертонической болезни и ожирения и 2 - для лечения и профилактики печеночных заболеваний. Эти бальзамы разработаны в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН и прошли необходимые стадии клинических испытаний в Институте питания РАМН [2, 3].

Профилактическое действие первого бальзама исследовали на трех группах экспериментальных животных (аллогенные мыши, масса  $20 \pm 2$  г). Каждая группа состояла из 10 животных, содержащихся на холестериновой диете в течение 20 дней. Ежедневно мышь получала 10 мг холестерина, растворенного в 20% растворе детергента твин-80. Опытная группа проходила лечебный курс, принимая бальзам, разбавленный дистиллированной водой (1:9), в течение 20 дней. Две контрольные группы получали в этот период дистиллированную воду и 6%-ный сахарный раствор, соответственно (табл. 1). Потребление выше названных растворов не ограничивали (поилки). По окончании эксперимента животных подвергали эвтаназии. Гепаринизированную кровь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 15-20 мин. Полученную плазму крови использовали для биохимических испытаний.

Исследование гепатопротективных свойств второго бальзама и гидролизатов морских беспозвоночных, входящих в его состав, проведено на модели токсического гепатита, индуцированного у экспериментальных животных (аллогенные мыши, масса  $20 \pm 2$  г) четыреххлористым углеродом ( $CCl_4$ ). В каждой группе было по 10 животных. Мышей двух опытных групп поили бальзамом, разбавленным дистиллированной водой в 10 и 20 раз, в течение 20 дней. Животных трех групп поили 0,1%-ными растворами гидролизатов краба, кальмара и гребешка, соответственно. Животные двух контрольных групп получали дистиллированную воду и мыши одной контрольной группы получали 6%-ный водный сахарный раствор (табл. 2). Через 16 ч после последнего приема бальзама и гидролизатов животным всех групп, принимавшим эти препараты, а также мышам одной группы, принимавшим воду, внутрибрюшинно вводили смесь  $CCl_4$ -растительное масло (1:1, по объему) по 300 мкл на 100 г массы тела. Мышам одной контрольной группы, ранее принимавшей воду, вводили только растительное масло. Через 2 ч после интоксикации  $CCl_4$  животных подвергали эвтаназии. Плазму крови получали, как описано выше. У всех животных извлекали печень, отмывали её физиологическим раствором и помещали в ледяную среду. В полученном биологическом материале определяли фибринолитическую активность, содержание фибриногена, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХЛПВП), общего холестерина и триглицеридов [4], ТБК-реактивных продуктов и диеновых конъюгатов [5], а также основных ферментов антиоксидантной защиты организма - глутатионредуктазы [6], глутатионпероксидазы [7], СОД [5] и каталазы [8].

Уровень билирубина [9], ферментативную активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) [10] определяли с применением клиничко-диагностических наборов (ЗАО "Вектор-Бест", Новосибирск). Содержание белка определяли по методу Lowry [11]. Оптическую плотность исследуемых растворов снимали на спектрофотометре SECIL 1011 ("Bruker", Германия). Спектры поглощения в инфракрасной области снимали на приборе Vector 22 ("Bruker").

Все представленные результаты являются средними значениями  $\pm$  стандартное отклонение из 3 независимых опытов. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты лечебно-профилактического применения бальзама "Гербамарин"Т (для лечения и профилактики гипертонической болезни и ожирения) приведены на рис. 1 и в таблице 1. Исследование плазмы крови животных на содержание холестерина и триглицеридов показало (табл. 1), что в результате лечебно-профилактического потребления животными бальзама на фоне холестериновой диеты в плазме крови экспериментальных животных значительно снижается уровень холестерина (почти в 2 раза по сравнению с группой, принимавшей сахарный сироп, и 3,5 раза относительно группы, принимавшей воду) и триглицеридов (в среднем в 1,5 раза по сравнению с контрольными группами). Наряду с этим в опытной группе зарегистрировано снижение концентрации ТБК-реактивных продуктов по сравнению с контрольной группой примерно на 15%, и группой, получавшей сахарный сироп на 10%. Как видно из данных, приведенных в табл. 1, после лечения экспериментальных животных "Гербамарином"Т у них наблюдается значительное увеличение концентрации ЛПВП, а также отмечена устойчивая тенденция к увеличению фибринолитической активности плазмы крови по сравнению с двумя контрольными группами.

Полученные данные указывают на то, что применение БАД "Гербамарин"Т (для больных гипертонией и ожирением) на фоне холестериновой диеты вызывает резкое снижение содержания холестерина и триглицеридов, оказывает позитивное влияние на профиль липопротеинов плазмы крови, увеличивая содержание ЛПВП - основного антиатерогенного фактора, а также оказывает положительное влияние на коагулирующие свойства крови.

### ЭФФЕКТЫ БАЛЬЗАМА "ГЕРБАМАРИН"

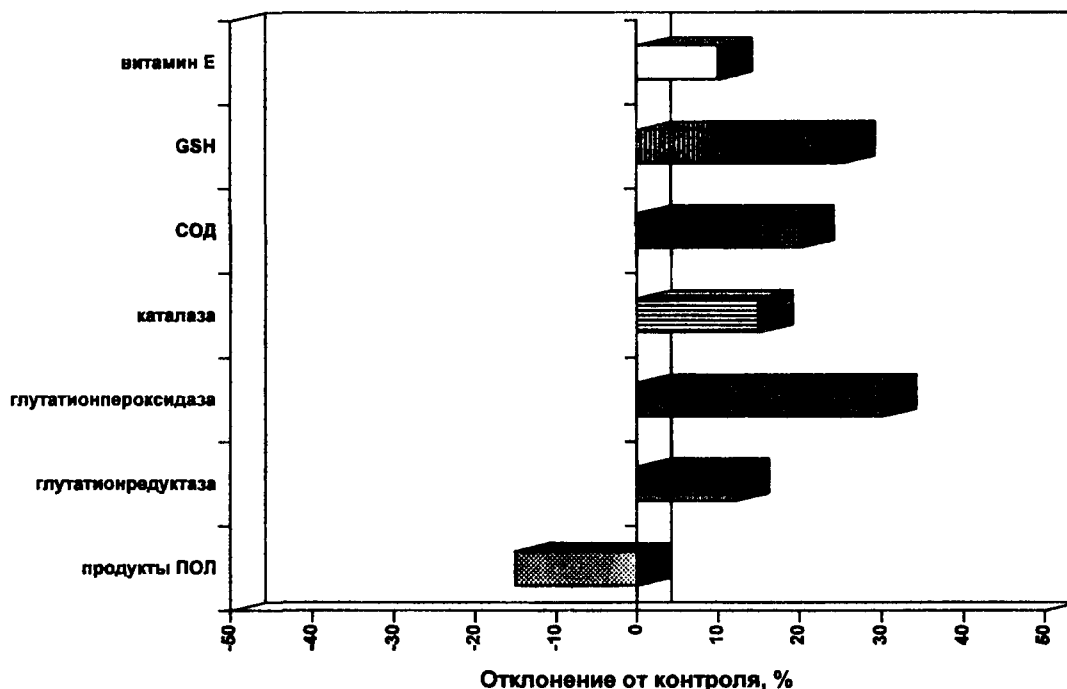


Рисунок 1.

Изменение показателей антиокислительной защиты организма у группы экспериментальных животных, находившихся на холестериновой диете.

Обозначения: ПОЛ - продукты перекисного окисления липидов, взаимодействующие с тиобарбитуровой кислотой; СОД - супероксиддисмутаза; GSH - глутатион восстановленный.

Таблица 1. Влияние БАД "Гербамарин"Т (для больных гипертонией и ожирением) на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы экспериментальных животных, находившихся на холестериновой диете.

Исследуемые показатели	Контроль (до лечения)	Лечение сахарным сиропом	Лечение «Гербамарином» (разбавление 1:10)
Холестерин (ммоль/л)	2,436±0,32	1,384±0,16*	0,727±0,14*
Триглицериды (ммоль/л)	1,653±0,16	1,494±0,24	1,034±0,12*
ТБК-реактивные продукты (мкг/100 мл)	375±36	360±32	330±25*
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ммоль/л)	1,02±0,12	1,12±0,22	1,38±0,16*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения.

Как видно из рис. 1, употребление бальзама не только эффективно уменьшает образование диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, но и увеличивает количество эндогенных антиоксидантов - витамина Е, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, способствует сохранению высокого уровня восстановленного глутатиона. Увеличение содержания эндогенных антиоксидантов, в свою очередь, стимулирует защитные и регенерационные процессы в организме. Активация антиоксидантных ферментов может быть тем механизмом, посредством которого бальзам может оказывать привентивное воздействие при окислительном стрессе. Кроме того, входящие в состав этого бальзама антиоксиданты могут выступать активными ловушками свободных радикалов и прекращать цепи разрушительных окислительно-восстановительных

реакций на клеточном и организменном уровнях [1, 12]. Таким образом, употребление БАД "Гербамарин" для больных гипертензией и ожирением, в состав которого входят сложные антиоксидантные смеси растений и гидролизатов морских гидробионтов, способствует формированию дополнительных звеньев в цепи антиоксидантной защиты сердечно-сосудистой системы организма, что служит средством профилактики и увеличивает ее резервные возможности.

Изучение гепатопротективных свойств сиропоного бальзама "Гербамарин-печеночный" и гидролизатов морских гидробионтов проведено на модели токсического гепатита, индуцированного у экспериментальных животных (аллогенные мыши) четыреххлористым углеродом ( $CCl_4$ ). В токсическом действии  $CCl_4$  важное значение придается механизмам активации свободнорадикального окисления липидов в мембранах клеток печени. Эти механизмы можно рассматривать как одни из универсальных при повреждении печени и желчевыводящих путей.

Цирротические изменения печени сопровождались нарушением ее биохимических показателей, проявляясь в возрастании содержания малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов и снижением синтеза белка. У животных с токсическим гепатитом количество МДА увеличилось на 29,6%, содержание диеновых конъюгатов возросло примерно на 50%, а концентрация белка снизилась примерно на 30%, что свидетельствует об усилении интенсивности процессов ПОЛ и угнетении биосинтеза белка. Судя по значительному увеличению содержания билирубина (гипербилирубинемия) в плазме крови (примерно в 3,2 раза по сравнению с нормальным контролем), возрастанием ферментативных активностей аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в плазме крови, у животных с экспериментальным токсическим гепатитом развился патологический процесс, связанный с общей интоксикацией организма и с нарушением барьерной и пигментообразующей функций печени.

Как видно из данных, приведенных в табл. 2, лечебно-профилактическое применение БАД "Гербамарин-печеночный" в значительной степени предотвращает функциональные нарушения в печени, вызванные интоксикацией

Таблица 2. Влияние БАД "Гербамарин-печеночный" и гидролизатов морских животных на процессы перекисного окисления липидов, содержание белка и билирубина при токсическом гепатите.

№	Группы животных	Разведение (кратность)	Интоксикация $CCl_4$	Малоновый диальдегид (печень), мкмоль/г	Диеновые конъюгаты (печень), мкмоль/г	Билирубин (сыворотка крови), мкмоль/л	Белок (печень), мг/1 мг
1.	Нормальный контроль	-	-	1,08	0,200	60,74	0,13
2.	Сахарный контроль	-	-	1,12	0,183	27,00	0,12
3.	$CCl_4$ -обработанный контроль	-	+	1,40	0,300	193,26	0,09
4.	+ «Гербамарин»	20	+	1,16*	0,276	72,19*	0,10
5.	+ «Гербамарин»	10	+	1,12*	0,196*	62,09*	0,12*
6.	Гидролизат краба	0,1% раствор	+	0,80*	0,212*	55,52*	0,11*
7.	Гидролизат кальмара	0,1% раствор	+	0,72*	0,136*	44,17*	0,11*
8.	Гидролизат гребешка	0,1% раствор	+	0,98*	0,206*	48,32*	0,11*

Примечание: \* - Статистическая значимость различий по сравнению с  $CCl_4$ -обработанным контролем -  $p < 0,05$

#### ЭФФЕКТЫ БАЛЬЗАМА "ГЕРБАМАРИН"

ССI<sub>4</sub>, и восстанавливает практически до нормальных значений уровень МДА, диеновых конъюгатов и печеночного белка, а также значительно снижает количество билирубина в сыворотке крови.

Печени принадлежит ключевая роль в биосинтезе белков плазмы крови, процессах дезаминирования и трансаминирования аминокислот, интенсивность этих процессов зависит от содержания белка и аминокислот в рационе питания. Как показали эксперименты (табл. 2), выраженные гепатопротекторные свойства в составе бальзама "Гербамарин-печёночный"Т проявляют гидролизаты морских беспозвоночных. Они эффективно снижают накопление наиболее токсичных свободных радикалов, ускоряют их элиминацию, а также нормализуют биосинтез белка и содержание билирубина в печени и сыворотке крови экспериментальных животных. Следует подчеркнуть, что входящий в состав гидролизатов богатый набор незаменимых и заменимых аминокислот в легко усвояемой форме обладает не только антиоксидантными свойствами, но и может регулировать на генетическом уровне метаболические процессы в организме [13].

Таким образом, разработка БАД "Гербамарин"Т подтверждает возможность подбора сочетаний растений и гидролизатов морских животных с заданным спектром фармакологического действия и указывает на целесообразность более широкого применения БАД для профилактики заболеваний сердечно-сосудистой и гепато-билиарной систем. Показано, что избирательное воздействие БАД "Гербамарин"Т на различные метаболические звенья регуляции и саморегуляции отдельных органов и систем организма приводит к повышению их адаптационно-приспособительных возможностей.

Результаты использования БАД "Гербамарин-печёночный"Т в качестве монотерапевтического средства при лечении животных экспериментальным токсическим гепатитом свидетельствуют о положительном терапевтическом эффекте и позволяют рекомендовать его в качестве гепатопротектора для профилактики и лечения поражений печени различного генеза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Diplock A.T., Charleux J.-L., Crozier-Willi G., Crozier W.G., Kok F.J., Rice E.C., Roberfroid M., Stahl W. and Vina-Ribes J.* (1998) *Brit. J. Nutrition.*, **80**, 77-112.
2. *Лоечко Ю.Н., Козловская Э.П., Попов А.М., Козловский А.С., Артюков А.А., Рассказов В.А., Еляков Г.Б.* (2000) Патент Российской Федерации № 20117778 (приоритет от 07.07.2000 г.) Биологически активная добавка к пище.
3. *Лоечко Ю.Н., Козловская Э.П., Попов А.М., Козловский А.С., Артюков А.А., Горовой П.Г., Рассказов В.А., Еляков Г.Б.* (2000) Патент Российской Федерации № 20117779 (приоритет от 07.07.2000 г.) Биологически активная добавка к пище.
4. *Меньшиков В.В.* (1987) Лабораторные методы исследования. Справочник. М.: Медицина.
5. *Xiu-Wei Yang, Hattori M., Namba T., Dao-Feng Chen, Guo-Jun Xu* (1995) *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 406-409.
6. *Zanetti G.* (1979) *Arch. Biochem. Biophys.*, **198**, 241-246.
7. *Wendel A.* (1989) *Methods Enzym.*, **77**, 325-333.
8. *Березов Т.Т.* (1987) Руководство по лабораторным занятиям по биологической химии. М.: Медицина.
9. *Jendrassik L., Cleghorn R.* (1936) *Biochem. J.*, **289**, 1-6.
10. *Reitman S., Frankel S.* (1957) *Biochem. J.* **28**, 56-61.
11. *Lowry O.H., Rosebrough O.H., Farr N.J., Randall R.J.* (1951) *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275.

12. *Ames B.N.* (1989) *Free Radical Res. Com.*, **7**, 121-128.
13. *Fafournoux P., Bruhat A., Jousse C.* (2000) *Biochem. J.*, **351**, 1-12.

Поступила 21.11.01.

**THE INFLUENCE OF BALMS "HERBAMARIN"  
ON FUNCTIONAL STATE CARDIOVASCULAR  
AND HEPATOBILIARY SYSTEMS**

*A.M. Popov, T.I. Burtseva, I.A. Lee, N.V. Semenova, E. P. Kozlovskaya*

Pacific Institute of Bioorganic Chemistry Far East Branch Russian Academy of Sciences,  
prospect 100-let Vladivostoku, 159, Vladivostok, 690022 Russia. tel.: (4232)311197,  
fax: (4232)314050,  
e-mail [popovam@mail.primorye.ru](mailto:popovam@mail.primorye.ru)

The effects two balms of "Herbamarin" T series on some parameters of cardiovascular and hepatobiliary systems were studied in mice either kept on the cholesterol diet or treated with CCl<sub>4</sub>. The results allow to recommend these balms as additional components to the therapy of various cardiovascular and hepatic diseases.

**Key word:** food additives, antioxidants, hepatoprotective drug, biologically active substances