

ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА КОРНЯ ЦИКОРИЯ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

С. Г. Крылова¹, Л. А. Ефимова¹, З. К. Вымятина², Е. П. Зуева¹

Выявлена нормализация морфофункциональных показателей печени (снижение содержания гликогена, количества клеток с некрозом, повышение числа гепатоцитов, обладающих выраженной белоксинтезирующей активностью) у крыс с токсическим гепатитом, получавших экстракт корня цикория.

Ключевые слова: экспериментальный токсический гепатит, экстракт корня цикория

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время остается высокой потребность в гепатопротекторных средствах, повышающих резистентность печени к действию химических агентов и нормализующих ее метаболизм в условиях напряжения детоксицирующей функции. Исследованиями последних лет подтверждена целесообразность применения фитопрепаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами, использование которых способствует уменьшению синдрома цитолиза гепатоцитов, нормализации или существенному улучшению гликогенообразующей способности печени, усилению дезинтоксикационной, пигментообразующей, экскреторной функции [2, 3, 10].

Перспективным препаратом для изучения гепатопротекторных свойств следует считать экстракт корня цикория, высокая профилактическая и терапевтическая активность которого продемонстрирована нами на различных модельных системах экспериментальной гастроэнтерологии [4, 7, 8]. Оригинальный фитопрепарат содержит горькое вещество интибин (0,1 – 0,2 %), 4,5 – 9,5 % фруктозы, 10 – 20 % левулозы, 4,7 – 6,5 % пентозанов, холин, около 20 % инулина, смолы, витамины В₁ и С, 5 макро- и 23 микроэлемента, 9 фенольных соединений, идентифицированных с четырьмя гидроксикоричными кислотами, тремя кумаринами, двумя флавоноидами [12].

Приведенные данные послужили основанием для изучения влияния экстракта корня цикория на морфофункциональные показатели печени на модели СС₁₄-гепатита у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Технология получения сухого экстракта корня цикория, основные параметры, регламентирующие качество, методики анализа и нормативно-техническая документация на экстракт корня цикория разработаны в Ярославской государственной медицинской академии МЗ РФ совместно с Государственным научным центром лекарственных средств г. Харькова [4, 12].

¹ НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.

² Томский государственный университет, Томск, 634050, пр. Ленина, 36.

Эксперименты проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Гепатозащитное действие экстракта корня цикория изучали на 50 крысах-самцах линии Вистар массой 190 – 210 г на модели токсического СС₁₄-гепатита (введение подкожно 3 раза через 4 сут 50 % масляного раствора СС₁₄ в дозе 0,15 мл/100 г массы тела). Экстракт корня цикория (ЭКЦ) применяли профилактическим курсом в дозе 50 мг/кг в 0,5 мл дистиллированной воды внутрь в течение 7 сут до индукции гепатита и затем аналогичным лечебным курсом на фоне воспроизведения СС₁₄-поражения печени. Контрольная группа получала эквивалентный объем растворителя в аналогичном режиме. В качестве препарата сравнения использовали гепатопротектор флавоноидной природы карсил в дозе 50 мг/кг внутривентрикулярно.

По истечении 15 сут от начала эксперимента крыс умерщвляли методом декапитации. Для гистологических исследований центральную часть одной из долей печени крыс фиксировали в жидкости Буэна. Образцы заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали методом ШИК-реакции (на гликоген) и по Новелли, исследовали с помощью микроскопа МБИ-15У4,2 при увеличении в 480 раз [5, 6, 9].

По методу Новелли клетки окрашивались в зависимости от фазы деления, то есть от активности метаболических нуклеопротейдных внутриклеточных процессов. Основываясь на сходстве клеточных элементов для одного (основной карболовый фуксин Циля-Нильсена) или другого (альциановый синий) красителей и на различном размещении самих красителей в клетках, выделяли 6 типов клеток.

1. Клетки с голубой цитоплазмой, хроматической зернистостью ядра, окрашенной в красный цвет и ярко-красным ядрышком. Часто хроматин расположен как единое целое.

2. Цитоплазма голубая, ядро ярко-красное, ядрышки иногда светятся, что придает им еще более яркую окраску.

3. Цитоплазма красная, зернистая, хроматин красный, кариплазма синяя. Ядрышки красные, их может быть одно или несколько.

4. Околоядерная зона красная, хроматин пурпурный, кариплазма синяя.

5. В целом цитоплазма голубого цвета, но присутствует очень мелкая грануляция, окрашенная в красный цвет. В ядре различимы хромосомы пурпурного цвета.

6. Цитоплазма бледно-желтая, ядра голубого цвета, ядрышки не видны, хроматин мелкий.

Клетки первого и четвертого типов обладают слабой белоксинтезирующей активностью. Клетки второго и третьего типов, напротив, способны к активному синтезу. Клетки пятого типа обладают ярко выраженной митотической активностью, а

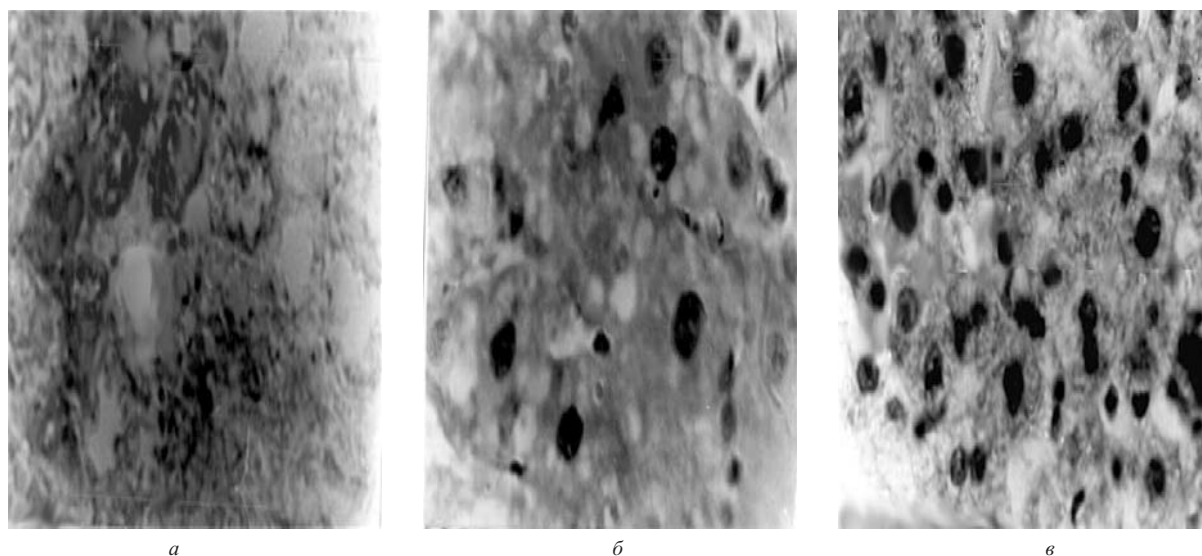


Рис. 1. Уровень гликогена в гепатоцитах крыс: *а* — группа токсического гепатита (содержание гликогена возросло до 2 баллов против 1 в группе здоровых животных (по 5-балльной шкале), на периферии долек гликоген представлен крупными (до 3 баллов) глыбками; *б* — группа, получавшая экстракт корня цикория (гепатоциты содержали еле заметные зерна гликогена, рассеянные равномерно по паренхиме, среднее его содержание не превышало 0,3 балла); *в* — группа, получавшая карсил (расположение глыбок гликогена (1,5 балла) характеризовалось гетерогенностью). Окраска методом ШИК-реакции, $\times 480$.

клетки шестого типа находятся в состоянии некроза и, следовательно, вообще не активны [5].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании CCl_4 -гепатита резко возрастало количество некротизированных клеток — до 20 % (против 1–2 % некрозов в группе интактных животных), а число клеток, обладающих выраженной белоксинтезирующей активностью, снижалось в 7 раз (до 10 % против 70 соответственно). Преобладали гепатоциты, главным образом, со слабой белоксинтезирующей активностью (рис. 2, *а*). Содержание гликогена в клетках печени, пораженной токсическим гепатитом, возросло до 2 баллов против 1 балла в группе здоровых животных (по 5-балльной шкале), а на периферии долек гликоген был представлен крупными (до 3 баллов) глыбками (рис. 1, *а*). Избыточное накопление гликогена, изменение его структуры (от зернистого в норме до глыбчатого) и неравномерность его расположения в пределах клеток и долек свидетельствует о нарушении обменных процессов и кровоснабжения органа [1, 5, 11].

В паренхиме печени группы крыс с гепатитом, получавших экстракт корня цикория, количество клеток с низкой и высокой белоксинтезирующей активностью было одинаковым (рис. 2, *б*). Следует отметить, что число некротизированных клеток снизилось в 5 раз относительно контрольной группы и в 2 раза относительно группы, получавшей карсил (рис. 2, *а, б, в*). Гепатоциты крыс, леченных ЭКЦ, содержали еле заметные

зерна гликогена, рассеянные равномерно по паренхиме, а среднее его содержание не превышало 0,3 против 1,5 баллов в клетках печени животных, получавшей препарат сравнения (рис. 1, *б*). Все вышесказанное свидетельствует в пользу восстановления обменных процессов в печени животных, леченных экстрактом корня цикория.

Морфология печеночных клеток и долек при применении карсила восстанавливалась слабее, чем в случае использования экстракта корня цикория, что проявлялось, главным образом, повышением уровня некроза и содержания гликогена (рис. 1, *а, б, в*). Кроме того, расположение глыбок гликогена в пределах клеток и долек печени этой группы характеризовалось гетерогенностью. Соотношение клеток с различной белоксинтезирующей активностью соответствовало группе крыс, леченных экстрактом корня цикория.

Результаты морфофункционального анализа позволяют утверждать наличие выраженной гепатопротекторной активности у экстракта корня цикория, сравнимой, а по некоторым показателям (уровень некроза, содержание гликогена) превышающей таковую гепатопротектора карсила. По-видимому, действие фитопрепарата обусловлено наличием холина, ускоряющего синтез фосфолипидов и, следовательно, увеличивающего скорость репарации клеток [8, 12]. Также оно может быть связано с действием фенольных соединений, обладающих мембраностабилизирующим действием, являющихся антиоксидантами и препятствующих избыточному окислению липидов мембран клеток, и фруктозанов (инулин), которые способствуют быстрому выведению токсинов (CCl_4) из клеток посредством образования комплексов [4].

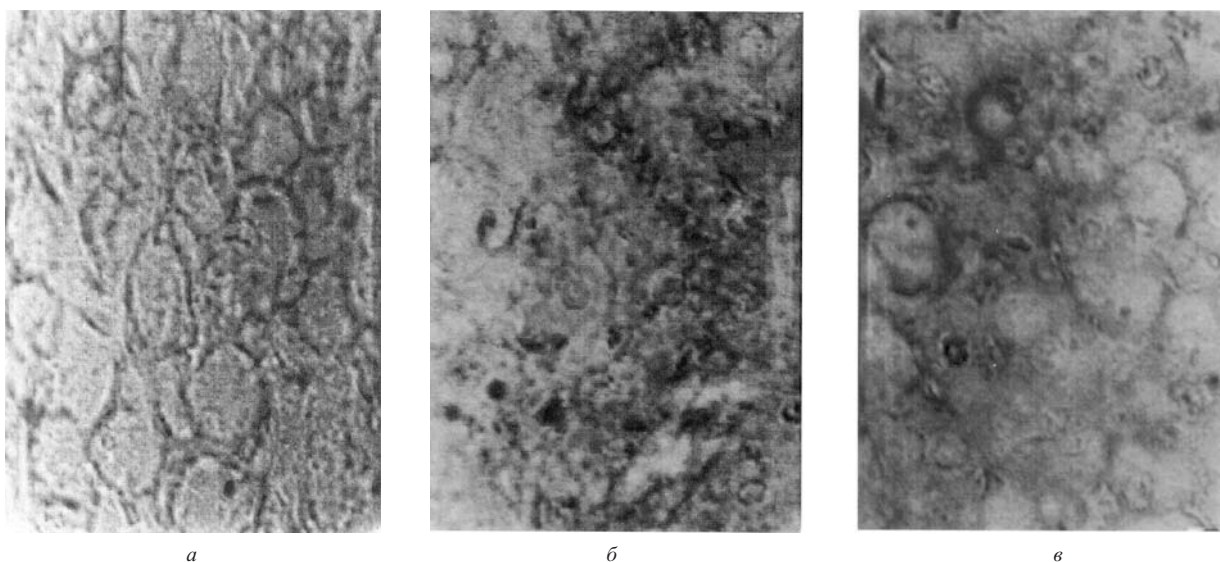


Рис. 2. Гепатоциты крыс: *а* — группа токсического гепатита (количество некротизированных клеток — до 20 %, преобладали клетки со слабой белоксинтезирующей активностью); *б* — группа, получавшая экстракт корня цикория (количество некротизированных клеток снизилось до 5 %, количество клеток с низкой и высокой белоксинтезирующей активностью, одинаково); *в* — группа, получавшая карсил (количество некрозов составило 10 %, соотношение клеток с различной белоксинтезирующей активностью соответствовало предыдущей группе). Окраска методом Новелли, $\times 480$.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о перспективности применения экстракта корня цикория для коррекции функциональных нарушений печени и обосновывают целесообразность дальнейшего изучения его гепатопротекторной активности.

ВЫВОДЫ

1. При CCl_4 -поражении печени у крыс экстракт корня цикория оказывает гепатозащитное действие, превосходящее эффективность карсила.

2. Механизм гепатопротекторного действия экстракта корня цикория обусловлен повышением количества гепатоцитов с высокой белоксинтезирующей активностью, снижением уровня некроза и содержания гликогена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Г. Автандилов, *Медицинская морфометрия*, Медицина, Москва (1990).
2. А. И. Венгеровский, М. Ю. Коваленко, А. Г. Арбузов и др., *Раст. ресурсы*, **34**(3), 91 – 95 (1998).

3. Ж. Б. Дашинамжилов, Л. В. Лярская, К. С. Лоншакова и др., *Раст. ресурсы*, **36**(3), 78 – 81 (2000).
4. Е. П. Зуева, Д. В. Рейхарт, С. Г. Крылова и др., *Лекарственные растения в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки*, Изд-во ТГУ, Томск (2003).
5. Н. Я. Коваленко, *Пат. физиол. и эксперим. тер.*, Вып. 1, 86 – 91 (1978).
6. М. В. Кудрявцева, Г. А. Сакута, А. Д. Скорина и др., *Цитология*, № 5 / 6 (37), 470 – 481 (1995).
7. С. Г. Крылова, Е. П. Зуева, Т. Г. Разина и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, Прил. 2, 5 – 12. (2003).
8. С. Г. Крылова, Д. В. Рейхарт, Е. П. Зуева и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, Прил. 3, С. 27 – 30 (2001).
9. Г. А. Меркулов, *Курс патогистологической техники*, Медицина, Ленинград (1969).
10. С. М. Николаев, А. В. Цыренжалов, З. Г. Самбуева и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **1**(64), С. 49 – 52 (2001).
11. С. Б. Стефанов, И. С. Круглова, Е. А. Никонова Е. А., *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*, **2**(80), 57 – 61 (1981).
12. А. А. Трубников, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Пермь (2000).

Поступила 02.06.06

THE EFFECT OF CICHORIUM ROOT EXTRACT ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF LIVER IN RATS WITH CARBON TETRACHLORIDE INDUCED HEPATITIS MODEL

S. G. Krylova¹, L. A. Efimova¹, Z. K. Vymyatnina², and E. P. Zueva¹

¹ Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia

² Tomsk State University, ul. Lenina 36, Tomsk, 634050 Russia

It is established that cichorium root extract therapy leads to normalization of some morphofunctional liver features (decreases glycogen content and cell of necrosis and increases the number of cells with pronounced protein synthesis activity) in rats with CCl_4 -induced hepatitis.