

ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

О. Ю. Катикова², Я. В. Костин², В. С. Тишкин¹

Проведено исследование гепатопротекторной активности оригинальных комплексов растительного происхождения, в состав которых входят соки корнеплодов свеклы обыкновенной и моркови посевной, отвар плодов шиповника, настои кукурузных рыльцев, листьев мяты перечной, наземной части хвоща полевого. Изучено их влияние на показатели цитолиза гепатоцитов, холестаза, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы сыворотки крови крыс при остром токсическом гепатите, вызванном тетрахлорметаном. Установлено мембранопротекторное и антиоксидантное действие сборов, что подтверждается уменьшением активности аланиновой аминотрансферазы, содержания в сыворотке крови общего билирубина, конечных (малоновый диальдегид) и промежуточных (диеновые конъюгаты) продуктов липопероксидации, отсутствием падения уровня эндогенного α -токоферола и активности глутатион-зависимых ферментов.

Ключевые слова: гепатит, синдром перекисидации, антиоксиданты, бетаин

ВВЕДЕНИЕ

В литературе имеются единичные сообщения об эффективности применения фитопрепаратов и адаптогенов природного происхождения при лечении токсических, медикаментозных, вирусных поражений печени. Лекарственные растения, содержащие в оптимальных количествах биологически активные вещества, легко усваиваемые организмом, являются средствами не только симптоматической, но и патогенетической терапии [1, 3]. Использование их позволяет восстановить нарушенный гомеостаз, структуру и целостность мембран гепатоцитов, ингибировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) как одно из звеньев патогенеза гепатитов, стимулировать антиоксидантную защиту, желчеобразование и желчевыведение, активировать репаративные процессы печеночной ткани, улучшить процессы пищеварения и абсорбции питательных веществ [7, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение гепатопротекторных и антиоксидантных свойств оригинальных препаратов растительного происхождения на модели острого токсического CCl_4 -гепатита у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 100 белых крысах-самцах линии Вистар массой 220 – 260 г. Острый токсический гепатит воспроизводят 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 особей), контрольная (15 особей), группа сравнения с применением гепатопротектора растительного происхождения ЛИВ 52 (15 особей), 5 опытных групп с введением оригинальных фитопрепаратов — комплексов № 6 (10 особей), 7 (10 особей), 8 (15 особей), 9 (10 особей) и сока корнеплода свеклы обыкновенной (10 особей). Компоненты комплексов (мята перечная, хвощ полевой, шиповник коричный, кукурузные рыльца) разрешены к использованию Государственной Фармакопеей (ГФ) XI издания [6]. Исследование биологически активных веществ соков изучаемых растений (свеклы обыкновенной, моркови посевной) производилось ранее [2] в соответствии с требованиями и методами стандартизации, регламентированными ГФ.

Гепатопротекторное действие исследуемых комплексов изучали при введении через зонд в желудок 2 раза в сутки (0,5 мл на 100 г массы тела животного в сутки). Водные извлечения из исследуемых растений готовили по общим правилам технологии приготовления настоев и отваров, регламентированным ГФ. Состав изучаемых комплексов представлен в табл. 1 [4]. ЛИВ 52 вводили внутрь по 1/4 таблетки в сутки в два приема. Интактная и контрольная (без лечения) группы животных получали эквивалентный объем воды.

¹ Кафедра экспериментально-клинической фармакологии, биохимии и общей химии (и.о. зав. — проф. Е. Н. Офицеров) Ульяновского государственного университета, Ульяновск, 432063, ул. К. Либкнехта, 1.

² Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии (зав. — проф. Я. В. Костин) Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева, Саранск, 430000, ул. Большевикская, 68.

Таблица 1. Состав исследуемых комплексов

Комплекс № 6	Комплекс № 7	Комплекс № 8	Комплекс № 9
Настои: кукурузных рылец 5 частей мяты перечной 5 частей сок свеклы 90 частей	Настои: кукурузных рылец 3 части мяты перечной 3 части отвар плодов шиповника 3 части сок свеклы 90 частей	Настои: кукурузных рылец 2,5 части мяты перечной 2,5 части хвоща полевого 2,5 части отвар плодов шиповника 2,5 части сок свеклы 90 частей	Настои: кукурузных рылец 2,5 части мяты перечной 2,5 части хвоща полевого 2,5 части отвар плодов шиповника 2,5 части сок моркови 45 частей сок свеклы 45 частей

Сыворотку крови, получали у наркотизированных диэтиловым эфиром животных на 7-е сутки эксперимента. Активность аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и содержание общего билирубина определяли с помощью интегрированной лабораторной системы НН-ТАСНИ-911 фирмы “Boehringer Mannheim”, Германия, со стандартными наборами реактивов “Lachema FS” Российско-чешского торгово-промышленного предприятия.

Исследовали промежуточные и конечные продукты ПОЛ — диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид сыворотки [8, 12]. Содержание α -токоферола сыворотки определяли по методу Н. К. Рудакова-Шилина, 1982 г. Активность глутатионредуктазы сыворотки оценивали по уменьшению содержания НАДФН₂ на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 340 нм [15]. Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с применением программы EXCAL. Для оценки статистической достоверности различий сравниваемых средних вели-

чин использовали критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Четыреххлористый углерод — гепатотропный яд, вызывает лавинообразное перекисное окисление липидов бислоя клеточных мембран гепатоцитов [5]. Результатом интоксикации явилось высвобождение микросомальных и гиалоплазменных ферментов гепатоцитов — рост активности АЛТ сыворотки крови животных контрольной группы на 855,33 % (табл. 2). Комплексы № 6, 7 и 8 в наибольшей степени препятствовали росту активности АЛТ. Регрессия патологического процесса, вероятно, связана с особенностями фармакодинамики исследуемых сборов. Сок корнеплода свеклы обыкновенной, экстракт листьев мяты перечной содержат большое количество бетаина, в составе которого имеются три СН₃-группы [6, 7]. На клеточном уровне одна из важных реакций трансметилирования — биосинтез фосфолипидов (например, трех-

Таблица 2. Содержание общего билирубина, малонового альдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), α -токоферола и активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и глутатионредуктазы (ГР) сыворотки крови у крыс на 7-е сутки после введения СС₄

Группа	Интактная	Контрольная	ЛИВ 52	Сок свеклы	Комплекс № 6	Комплекс № 7	Комплекс № 8	Комплекс № 9
АЛТ, Ед/л	29,1 ± 1,73	278,0 ± 46,341**	104,8 ± 25,33*	186,0 ± 32,38	79,8 ± 13,07*	75,1 ± 9,0*	90,5 ± 18,04*	243,2 ± 42,43
% к интактной группе		855,33	260,14	539,18	174,23	158,08	211,0	735,74
		$P \leq 0,01$	$P \leq 0,05$		$P \leq 0,05$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,05$	
Общий билирубин, мкмоль/л	1,40 ± 0,13	3,90 ± 0,32**	3,10 ± 0,78	2,50 ± 0,29*	2,70 ± 0,28*	2,20 ± 0,39*	1,66 ± 0,28*	2,63 ± 0,38*
% к интактной группе		178,60	121,43	78,57	92,86*	57,14	18,57	87,86
		$P \leq 0,01$		$P \leq 0,05$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,01$	$P \leq 0,05$
МДА, мкмоль/мл	0,24 ± 0,03	0,75 ± 0,09**	0,46 ± 0,03*	0,29 ± 0,02*	0,40 ± 0,02*	0,36 ± 0,01*	0,35 ± 0,03*	0,30 ± 0,01*
% к интактной группе		212,5	91,7	20,8	66,7	50,0	45,8	25,0
		$P \leq 0,01$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,01$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,01$	$P \leq 0,01$	$P \leq 0,01$
ДК, мкмоль	0,54 ± 0,04	1,17 ± 0,01**	0,89 ± 0,06*	0,63 ± 0,05	0,80 ± 0,04	0,65 ± 0,03	0,82 ± 0,04	0,54 ± 0,03
% к интактной группе		116,67	64,81	16,67	48,15	20,37	51,85	—
		$P \leq 0,05$	$P \leq 0,05$					
α -Токоферол, мкмоль	4,5 ± 0,4	2,4 ± 0,2**	4,3 ± 0,4	5,4 ± 0,5	3,2 ± 0,2*	4,2 ± 0,3	3,5 ± 0,3*	4,8 ± 0,3
% к интактной группе		-46,67	-4,44	20,0	-28,89	-6,67	-22,22	6,67
		$P \leq 0,05$			$P \leq 0,05$		$P \leq 0,01$	
ГР, мккат/л/мин	23,3 ± 1,9	6,8 ± 0,4**	16,7 ± 1,4*	36,4 ± 2,4*	18,4 ± 1,4*	20,0 ± 1,0*	19,4 ± 2,1*	22,8 ± 1,7*
% к интактной группе		-70,8	-28,3	56,2	-21,0	-14,2	-16,8	-2,2
		$P \leq 0,01$	$P \leq 0,01$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,01$	$P \leq 0,01$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,01$

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению: * — с контрольной группой; ** — с интактной.

стадийное метилирование фосфатидилэтаноламина с образованием фосфатидилхолина) — основных “строительных блоков” клеточных мембран [11, 13, 14]. По-видимому, комплексы № 6, 7 и 8 оказали репаративное действие на клеточные мембраны, чем объясняются минимальные значения показателей активности АЛТ в группах их применения.

Введение четыреххлористого углерода провоцирует некроз гепатоцитов, воспалительный отек паренхимы, мощную клеточную инфильтрацию, нарушение внутрипеченочной гемодинамики и, как следствие, холестаза. Содержание общего билирубина сыворотки крови повысилось в контрольной группе на 178,6 % (см. табл. 2). Комплексы № 7 и 8 в максимальной степени препятствовали росту уровня общего билирубина сыворотки крови. При интоксикации разрушаются структуры мембран, отмечается их порозность и снижается текучесть. Вследствии этого изменяется электрохимический потенциал мембраны, что приводит к нарушению натрийзависимых синтранспортных систем, таких как транспорт желчных кислот, и определяет развитие опосредованного цитолизом холестаза. Применение комплексов, богатых бетаином, способствует синтезу фосфолипидов и восстановлению липидного бислоя клеточной мембраны, обуславливая антихолестатический эффект.

Поступление в составе комплексов веществ полифенольной природы (флавоноидов), предшественников глутатиона, а также каротиноидов, рибофлавина, пиридоксина, токоферолов, кверцетина, аскорбиновой кислоты и микроэлементов (селен, марганец, кобальт, молибден, цинк) объясняет меньшее падение уровня эндогенного α -токоферола и активности глутатионредуктазы сыворотки крови, чем в контрольной группе, и, следовательно, снижение агрессивного воздействия свободных радикалов на клеточные мембраны [3, 6, 10].

ВЫВОД

Изученные смеси, приготовленные из растений средней полосы России, обладают гепатопротекторной активностью, сопоставимой с эффектом гепатопротектора ЛИВ 52, при остром токсическом поражении печени тетрахлорметаном.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Васильев, Т. П. Полоз, Н. Н. Соколов, *Вопр. мед. химии*, **46**(2), 101 – 109 (2000).
2. Л. Н. Воронина, Т. С. Сахарова, И. В. Сенюк, *Международный сборник материалов по созданию и апробации новых лекарственных средств “Лекарства — Человеку”*. Харьков, Т. 1, 50 – 54, Т. 2, 33 – 36 (1996).
3. А. В. Епишин, Г. И. Рудяк, *Врач. дело*, № 4, 24 – 27 (1990).
4. О. Ю. Катикова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Саранск (2000).
5. Т. Т. Келейникова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Саранск (1998).
6. *Лекарственные растения Государственной Фармакопеи*, И. А. Самылиной (ред.), “АНМИ”, Москва (1999), сс. 197, 222, 319, 339.
7. Ю. Нуралиев, *Лекарственные растения*, СП “ИКПА” Н. Новгород (1991).
8. Н. А. Орехович, *Современные методы в биохимии*, Москва (1977).
9. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, Н. О. Батурина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **59**(1), 24 – 26 (1995).
10. И. В. Сорокина, А. П. Крысин, Т. Б. Хлебникова и др., *Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободнорадикальному окислению*, Новосибирск (1997), с. 45.
11. Ю. Б. Филиппович, *Основы биохимии*, “Агар”, Москва (1999), с. 407.
12. I. Carlberg and B. Mannervik, *J. Biol. Chem.*, **250**, 5475 – 5480 (1975).
13. J. S. Owen, E. Rafique, and E. Osman, *Drug Invest.*, **40**, (Suppl. 4), 22 – 40 (1992).
14. G. Stramentinoli, *American J. of Medicine*, **83**, (Suppl. 5A), 35 – 42 (1987).
15. M. Ushijama and M. Mihara, *Analit. Biochem.*, **86**, 271 – 278 (1978).

Поступила 06.04.2001

STUDY OF THE HEPATOPROTECTOR ACTION OF NEW MEDICINAL PLANT PREPARATIONS

O. Yu. Katikova, Ya. V. Kostin, and V. S. Tishkin

Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Biochemistry, and General Chemistry, Ul'yanovsk State University, ul. K. Libknekhta 1, Ul'yanovsk, 432063 Russia

Department of Clinical Therapy, Mordvinian State University, ul. Bol'shevistskaya 68, Saransk, Mordvinia, 430000 Russia

The hepatoprotector activity of original compositions of plant origin, containing beet and carrot juices, decoction of dog rose fruits, and extracts of corn silk, peppermint leaves, and common horsetail herbs was studied on an acute hepatitis model induced by tetrachloromethane. An analysis of the data on the hepatocyte cytolysis, cholestasis, lipid peroxidation, and antioxidant system of blood serum showed that the preparations possess membranoprotector and antioxidant properties. This was manifested by a decrease in the activity of alanine aminotransferase and in the levels of total bilirubin and the final (malonaldehyde) and intermediate (diene conjugates) lipid peroxidation products, and by the absence of decline in the level of endogenous α -tocopherol and in the activity of glutathione-dependent enzymes.