

© Коллектив авторов, 2010

А. И. Венгеровский, А. Н. Мелентьева, В. Н. Буркова

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ И АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА СОЛЯНКИ ХОЛМОВОЙ ПРИ ПАРАЦЕТАМОЛОВОМ ГЕПАТИТЕ У КРЫС

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Изучено влияние гепатопротекторов растительного происхождения, содержащих полифенолы, — экстракта солянки холмовой и силимарина на метаболизм печени при ее поражении, вызванном у крыс парацетамолом. Оба гепатопротектора уменьшали проявления гепатотоксичности парацетамола, способствовали восстановлению основных функций печени. Экстракт солянки холмовой и в меньшей степени силимарин препятствовали образованию в печени продуктов липопероксидации — диеновых конъюгатов, оснований Шиффа и малонового диальдегида, снижали в крови активность аминотрансфераз, γ -глутамилтранспептидазы, кислой и щелочной фосфатаз, фосфолипазы А, концентрацию общего билирубина, активировали детоксикацию билирубина, фенолов и аммиака.

Ключевые слова: экстракта солянки холмовой, силимарин, гепатопротекторы

Солянка холмовая (*Salsola collina* Pall.) представляет собой однолетнее эндемичное растение, ареал которого охватывает юг европейской части России, Среднюю Азию, Казахстан, юг Сибири и Дальнего Востока. В надземной части растения содержатся глицинбетаин, флавоноиды (трицин, трицин-7-0- β -D-глюкопиранозид, изорамнетин, изорамнетин-3-0- β -D-глюкопиранозид, нарциссин), стерины и их гликозиды, соли органических кислот, алкалоиды изохинолиновой структуры, сапонины, 20 минеральных микро- и макроэлементов [1]. Жидкий экстракт солянки холмовой (лохеин) разрешен Министерством здравоохранения РФ в качестве биологически активной добавки к пище (регистрационное удостоверение № 000945.P.643.06.99). Силимарин (легалон, карсил) получают из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* Gaertn.). Его действующими веществами являются полиоксихроманы силибин, силидианин и силихристин [2].

В настоящей статье рассмотрено терапевтическое действие гепатопротекторов-антиоксидантов экстракта солянки холмовой и силимарина при экспериментальном остром поражении печени парацетамолом.

Методы исследования

Солянку холмовую выращивали в опытном хозяйстве ООО “Биолит” в селе Алтайское (Алтайский край). Надземную часть растения собирали в период цветения-плодоношения. Хранение и переработку сырья проводили в условиях, исключающих потерю семян, так как семена содержат максимальное количество биологически активных соединений. Экстракт получали методом противоточной многоступенчатой экстракции 25 % спиртом этиловым, исходя из соотношения надземная часть — спирт этиловый — 1:2.

Эксперименты проводили в осенне-зимний период на 70 беспородных крысах-самцах массой 200 – 220 г, полученных из клиники лабораторных животных НИИ фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище.

Исследования выполняли в соответствии с рекомендациями “Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств” [3].

Экспериментальный гепатит вызывали у крыс введением в желудок парацетамола в дозе 2,5 г/кг в виде суспензии на 1 % крахмальной слизи в течение 2 сут. С третьего дня эксперимента на протяжении 5 сут крысам вводили в желудок жидкий экстракт солянки холмовой в дозе 5 мл/кг, что соответствует 160 мг/кг экстрактивных веществ, или силимарин (“Madaus”, ФРГ) в виде суспензии на 1 % крахмальной слизи в дозе 200 мг/кг [1]. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество растворителей препаратов. Через 24 ч после последнего введения препаратов крыс декапитировали под легким эфирным наркозом.

В гомогенатах печени оценивали интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по содержанию диеновых конъюгатов, оснований Шиффа и скорости образования аскорбатзависимого и НАДФ. Н-зависимого малонового диальдегида (МДА) [4]. В сыворотке крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГТП), кислой фосфатазы (КФ), щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфолипазы А, содержание билирубина, белка, моче-

Влияние экстракта солянки холмовой и силимарина на содержание продуктов липопероксидации в печени крыс при экспериментальной патологии, вызванной парацетамолом

Продукция липопероксидации	Интактные животные	Парацетамол	Экстракт солянки	Силимарин
			+ парацетамол	
Диеновые конъюгаты (Е/мг липидов)	0,41 ± 0,05	1,38 ± 0,14 ¹	0,39 ± 0,02 ^{2,3}	0,59 ± 0,03 ^{1,2}
Основания Шиффа (Е/мг липидов)	2,23 ± 0,41	9,61 ± 0,68 ¹	2,27 ± 0,24 ^{2,3}	5,80 ± 0,42 ^{1,2}
МДА аскорбатзависимый (нмоль/мг белка · мин)	1,41 ± 0,13	3,35 ± 0,19 ¹	1,21 ± 0,10 ^{2,3}	1,92 ± 0,14 ^{1,2}
МДА НАДФ · Н-зависимый (нмоль/мг белка · мин)	1,63 ± 0,15	6,21 ± 0,27 ¹	1,32 ± 0,13 ^{2,3}	2,77 ± 0,15 ^{1,2}

Здесь и в табл. 2: $p < 0,05$, ¹ — по отношению к интактным животным, ² — по отношению к парацетамолу, ³ — по отношению к силимарину. Приведены средние данные 10 определений.

вины, аммиака, общих липидов, глюкозы и фенолов [5]. Рассчитывали коэффициент ретенции как отношение концентраций бромсульфалеина (БСФ) через 1 и 45 мин после его внутривенного введения в дозе 5 мг/кг [6].

Результаты обрабатывали методом парных сравнений по критерию Вилкоксона — Манна — Уитни, вероятность ошибочного вывода не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что парацетамол инициирует процессы ПОЛ в печени: содержание в гомогенатах печени диеновых конъюгатов и оснований Шиффа увеличивается в 3,4–4,3 раза, образование аскорбат- и НАДФ · Н-зависимого МДА ускоряется в 2,4–3,8 раза (табл. 1). Продукты липопероксидации, освобождаемые под влиянием парацетамола, ионы кальция и провоспалительные цитокины нарушают барьерную и матриксную функции мембран гепатоцитов. Их цитолитическое действие сопровождается выходом в кровь

из паренхимы печени АлАТ, АсАТ, ГТП, КФ и фосфолипазы А (рост активности в 2–7,7 раза). Коэффициент де Ритиса (отношение АсАТ/АлАТ) снижается до 0,9 (в норме — 2,4), что свидетельствует об остром характере воспаления. Развивается также синдром холестаза с повышением в крови содержания общего билирубина в 3,2 раза и активности ЩФ втрое. Содержание в крови глюкозы и общего белка становится в 1,5–1,7 раза ниже, чем в норме, количество общих липидов повышается в 1,8 раза (табл. 2). При интоксикации парацетамолом коэффициент глюкурононирования билирубина (отношение содержания связанного билирубина к его общему количеству) уменьшается с 89,2 % в норме до 23,3 %, в крови появляется в высоких концентрациях аммиак и свободные фенолы, вдвое уменьшается содержание мочевины.

Солянка холмовая устраняет прооксидантное действие парацетамола: в гомогенатах печени содержание диеновых конъюгатов снижается в 3,5 раза, оснований Шиффа — в 4,2 раза, продукция аскорбат- и НАДФ · Н-зависимого МДА замедляется в 2,8–4,7 раза

Влияние экстракта солянки холмовой и силимарина на биохимические показатели при экспериментальной патологии печени, вызванной парацетамолом

Показатель	Интактные животные	Парацетамол	Экстракт солянки	Силимарин
			+ парацетамол	
АлАТ, ммоль/л · ч	0,68 ± 0,06	5,21 ± 0,10 ¹	1,90 ± 0,21 ^{1,2}	2,12 ± 0,33 ^{1,2}
АсАТ, ммоль/л · ч	1,61 ± 0,12	4,75 ± 0,23 ¹	2,37 ± 0,22 ^{1,2}	2,62 ± 0,25 ^{1,2}
ГТП, мккат/л	0,25 ± 0,03	1,29 ± 0,04 ¹	0,39 ± 0,03 ^{1,2}	0,42 ± 0,04 ^{1,2}
КФ, Е/л	13,5 ± 2,3	69,0 ± 7,2 ¹	15,3 ± 1,7 ^{2,3}	29,6 ± 3,1 ^{1,2}
Фосфолипаза А, Е/л	623 ± 44	1239 ± 93 ¹	721 ± 28 ^{2,3}	904 ± 30 ^{1,2}
ЩФ, мкмоль/л · ч	6,3 ± 0,7	19,0 ± 1,1 ¹	10,5 ± 0,9 ^{1,2}	11,4 ± 1,4 ^{1,2}
Общие липиды, г/л	1,76 ± 0,12	3,21 ± 0,23 ¹	2,12 ± 0,09 ²	2,31 ± 0,21 ²
Глюкоза, ммоль/л	6,4 ± 0,2	3,8 ± 0,4 ¹	6,1 ± 0,5 ²	5,9 ± 0,3 ²
Белок, г/л	75,0 ± 4,1	49,6 ± 3,1 ¹	77,2 ± 2,7 ²	79,5 ± 4,9 ²
Мочевина, ммоль/л	8,0 ± 0,5	4,1 ± 0,2 ¹	7,5 ± 0,2 ^{2,3}	6,1 ± 0,3 ^{1,2}
Аммиак, ммоль/л	71,0 ± 2,2	151,2 ± 7,2 ¹	74,8 ± 2,0 ^{2,3}	95,3 ± 1,7 ^{1,2}
Фенолы, мкмоль/л	60,5 ± 3,3	470,6 ± 9,5 ¹	68,4 ± 3,2 ^{2,3}	91,4 ± 2,6 ^{1,2}
Билирубин, мкмоль/л:				
общий	9,3 ± 0,8	29,6 ± 1,9 ¹	9,7 ± 0,9 ^{2,3}	16,9 ± 1,2 ^{1,2}
непрямой	1,0 ± 0,2	22,7 ± 1,9 ¹	1,2 ± 0,2 ^{2,3}	2,5 ± 0,3 ^{1,2}
Ретенция БСФ, %	2,6 ± 0,4	11,0 ± 0,8 ¹	2,7 ± 0,5 ^{2,3}	5,2 ± 0,7 ^{1,2}

(табл. 1). Под влиянием терапии силимарином накопление продуктов ПОЛ уменьшается только в 1,7–2,3 раза.

Активность ферментов печеночного происхождения в крови под влиянием солянки холмовой снижается в 1,4–4,5 раза, при этом происходит нормализация активности ферментов, катализирующих деструкцию мембранных фосфолипидов, — КФ и фосфолипазы А (табл. 2). При применении силимарина активность этих ферментов снижается в меньшей степени. Коэффициент АсАТ/АлАТ повышается при введении экстракта солянки холмовой и силимарина до 1,2, а поступление в кровь маркеров холестаза — ЩФ и билирубина — снижается в 1,7–3,1 раза. Оба препарата ослабляют гипогликемию, гипопроотеинемия и гиперлипидемию, стимулируют нейтрализацию фенолов и билирубина в реакциях конъюгации, превращение аммиака в мочевины. Экстракт солянки холмовой эффективнее силимарина уменьшает в крови отравленных парацетамолом животных содержание фенолов, аммиака, непрямого билирубина (соответственно в 6,8; 2; 18,4 раза), увеличивает количество мочевины (в 1,8 раза). Силимарин изменяет эти показатели в меньшей степени. Коэффициент глюкуронирования билирубина

у крыс, защищенных экстрактом солянки холмовой, составляет 88 %, при введении силимарина — 85 %. Экстракт солянки холмовой также в большей степени, чем силимарин, активирует транспорт БСФ из крови в желчь с уменьшением его ретенции.

Таким образом, экстракт солянки холмовой и силимарин оказывают выраженное лечебное действие при экспериментальном поражении печени парацетамолом.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, В. С. Чучалин, *Экстракт солянки холмовой (лохеин) — эффективная защита печени*, СТТ, Томск (2004).
2. Ю. О. Шульпекова, *Рус. мед. журн.*, № 4, 337–340 (2006).
3. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств*, Медицина, Москва (2005).
4. Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*, Наука, Москва (1972).
5. В. Г. Колб, В. С. Камышников, *Справочник по клинической химии*, Беларусь, Минск (1982).
6. Л. И. Израйлет, В. Н. Соминский, Т. Н. Шибалева, В. Н. Слинко, *Гигиена и санитария*, № 3, 59–61 (1976).

Поступила 07.05.07

HEPATOPROTECTIVE AND ANTIOXIDANT EFFECTS OF *SALSOLA COLLINA* EXTRACT IN EXPERIMENTAL PARACETAMOL HEPATITIS IN RATS

A. I. Vengerovskii, A. N. Melent'eva, and V. N. Burkova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The effect of herbal hepatoprotective preparations containing polyphenols – in particular, the extract of *Salsola collina* Pall. and silymarin – on rat liver metabolism was studied under conditions of experimental hepatic damage caused by paracetamol. Both hepatoprotective agents reduced the manifestations of paracetamol hepatotoxicity and favored the recovery of the main functions of liver. The extract of *Salsola collina* (and silymarin to a lesser degree) prevented the formation of lipid peroxidation products (diene conjugates, Schiff's bases, malonic dialdehyde) in the liver, decreased the activity of aminotransferases, gamma-glutamyltranspeptidase, acid and alkaline phosphatases, and phospholipase A, and the concentration of common bilirubin in the blood, and activated the detoxication of bilirubin, ammonium, and phenols.

Key words: extract of *Salsola collina* Pall., silymarin, herbal hepatoprotective preparations.