

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ МОРСКОЙ БУРОЙ ВОДОРОСЛИ SACCHARINA JAPONICA ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Авторы:

[Кушнерова Н.Ф.](#)

[Павлова Т.В.](#)

[Спрыгин В.Г.](#)

[Фоменко С.Е.](#)

[Лесникова Л.Н.](#)

[Момот Т.В.](#)

[Другова Л.А.](#)

[Мерзляков В.Ю.](#)

Город:

Владивосток

ВУЗ:

[Дальневосточный федеральный университет](#)

[Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН, г.Владивосток](#)

Дата:

10 февраля 2015г.

В результате воздействия эндогенных и экзогенных факторов в организме человека постоянно образуется целый ряд высокоактивных форм кислорода и азота в виде свободных радикалов (СР). Они являются центральным звеном в концепции развития патологических процессов в организме и, в частности, поражения печени. Механизм метаболических нарушений при этом имеет универсальный характер, в основе которого лежит активация свободно-радикальных реакций, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и, как следствие, изменение структуры биологических мембран. Применение антиоксидантов, способных инактивировать СР, оказывает положительный эффект как при лечении, так и в профилактике заболеваний [4]. **В связи с этим одной из актуальных задач современной медицины является создание гепатопротекторных средств, способствующих восстановлению функции печени при различных повреждениях, в том числе при отравлении промышленными ядами.** В последнее время широко применяются растительные полифенольные соединения (ПФ), обладающие высокой антиоксидантной активностью [1]. **Богатым источником ПФ являются бурые водоросли, в которых они представляют одну из наиболее значимых групп биологически активных веществ, характеризующих их фармакологическую ценность. Из слоевищ сахарины (ранее ламинарии) японской (Saccharina japonica) нами был получен экстракт, обладающий выраженным гепатопротекторным действием, с содержанием ПФ в составе экстрактивных веществ в количестве 35%.**

Животные были разделены на следующие группы: 1-я – контрольная (интактные); 2-я – введение ЧХУ в течение 4 дней; 3-я – введение ЧХУ с последующей отменой (депривация) в течение 7 дней; 4-я – введение экстракта из сахарины в период депривации в течение 7 дней; 5-я – введение легалона в период депривации в течение 7 дней. Интоксикация ЧХУ сопровождалась увеличением относительной массы печени (ОМП) (г/100 г массы тела) на 50% ($4,72 \pm 0,24$ г против $3,14 \pm 0,15$ в контроле, $p < 0,001$), сплошной зернистостью жировых включений, то есть проявлялась выраженная жировая инфильтрация. Количество общих липидов (ОЛ) в печени превышало контрольный уровень в 3,5 раза. О развитии токсического гепатита в данной экспериментальной модели свидетельствует повышение активности в крови маркерного фермента печени АлАТ в 7 раз ($307,71 \pm 65,30$ Ед/л против 43,80 Ед/л в контроле, $p < 0,001$), обусловленное выходом фермента из гепатоцитов в кровь в результате повышения проницаемости мембран. Активность супероксиддисмутазы (СОД), ключевого фермента антиокислительной защитной системы, была в 2,5 раза ниже контрольного уровня ($264,96 \pm 4,5$ усл. ед. против $669,17 \pm 4,48$ усл. ед в контроле, $p < 0,001$). Отмечалось снижение активности глутатионпероксидазы (ГП) на 22% ($0,750 \pm 0,062$ мкмоль НАДФН/мин/мл плазмы против $0,961 \pm 0,024$ мкмоль НАДФН/мин/мл плазмы в контроле, $p < 0,01$) и глутатионредуктазы (ГР) на 38% ($12,65 \pm 1,15$ нмоль/мин/мл плазмы, $p < 0,001$) при одновременном снижении концентрации восстановленного глутатиона (Г-SH) на 18% ($4,76 \pm 0,39$ мкмоль/г Hb против $5,82 \pm 0,23$ мкмоль/г Hb в контроле, $p < 0,05$). Такие нарушения в показателях системы антиоксидантной защиты

можно определить как ее истощение. Интоксикация ЧХУ сопровождалась увеличением количества малонового диальдегида (МДА) в 2 раза ($7,27$ нмоль/мл плазмы против $3,43 \pm 0,3$ нмоль/мл плазмы в контроле, $p < 0,001$). Данный показатель характеризует высокую активность перекисного окисления жирных кислот, входящих в состав мембранных фосфолипидов, что сопровождается повышением проницаемости мембран гепатоцитов. Таким образом, полученные результаты по воздействию ЧХУ на организм экспериментальных животных подтверждают развитие токсического гепатита. Через 7 дней после отмены ЧХУ (период депривации) в печени подопытных животных (3-я группа) большинство исследуемых параметров не нормализовалось, что свидетельствовало о продолжающемся токсическом стрессе и недостаточности собственных защитных сил организма противостоять развитию токсической патологии. Масса печени животных в период депривации понизилась на 8% ($p < 0,05$) относительно 2-й группы (ЧХУ), но в то же время, еще достоверно превышала контрольный уровень на 12% ($p < 0,05$). В печени при вскрытии имелись зернистые включения липидов. Количество ОЛ в печени относительно 2-й группы снизилось на 15%, тогда как относительно контрольного уровня их величина превышала в 3 раза ($p < 0,001$). О сохранении токсического гепатита в данной группе животных свидетельствует достоверно высокая (на 32%, $p < 0,05$) активность маркерного фермента печени АлАТ. При анализе показателей антиоксидантной защитной системы в период депривации следует отметить тенденцию к восстановлению, однако по сравнению с таковыми показателями в контроле были выявлены статистически достоверные различия: это низкая активность СОД (на 34%, $p < 0,001$), ГП (на 17%, $p < 0,05$). Также сохранялся высокий уровень МДА относительно контроля (на 63%, $p < 0,001$), что определяет продолжающуюся высокую активность ПОЛ. То есть, в период депривации токсический стресс продолжается из-за присутствия продуктов метаболизма ксенобиотика, а также из-за истощения антиоксидантной защиты. Таким образом, полученные экспериментальные данные указывают на продолжающиеся нарушения метаболических реакций, даже в отсутствие токсического агента (в период депривации). Исследования по применению экстракта из ламинарии в период отмены ЧХУ показали, что фармакологический эффект его влияния был, в общем, идентичен таковому при применении эталонного гепатопротектора легалона, но в ряде случаев имел разную степень выраженности. Так, при действии обоих препаратов отмечалось снижение массы печени до уровня контрольных значений ($3,40 \pm 0,18$ и $3,54 \pm 0,16$ г/100 г массы тела, соответственно), что было на 8-12% меньше ($p < 0,05$), чем у животных из 3-й группы ($4,10 \pm 0,13$ г/100 г массы тела). Количество ОЛ в печени также полностью нормализовалось ($45,95 \pm 4,26$ мг/г печени и $46,16 \pm 3,44$ мг/г печени, соответственно, по сравнению с $42,17 \pm 3,97$ мг/г печени в контроле). При этом, в группе депривации этот показатель был почти в 3 раза выше, ($120,46 \pm 12,33$ мг/г печени). То есть, оба препарата обладают выраженным гепатопротекторным эффектом, проявляющимся в снятии жирового перерождения печени. Активность АлАТ в крови 4-й и 5-й групп крыс достоверно не отличалась от контрольных значений и составляла $47,77 \pm 2,51$ и $43,79 \pm 2,54$ ед/л, соответственно (в контроле $43,80 \pm 4,25$ ед/л), что свидетельствует о мембраностабилизирующих свойствах исследуемых препаратов. Данный феномен обусловлен локализацией мономеров и низкомолекулярных олигомеров флоротаннинов в пределах липидного бислоя плазматических мембран [2]. Исследование показателей системы антиоксидантной защиты при введении экстракта из ламинарии показало, что активность СОД была на уровне контроля ($649,65 \pm 6,80$ усл. ед. против $669,17 \pm 4,48$ усл. ед.). Активность ГР, ГП и величина восстановленного глутатиона в печени животных также соответствовали аналогичным показателям у животных контрольной группы. У животных 3-й группы (депривация) активность ГР была на 20%, а ГП на 22% ($p < 0,01$) ниже, чем соответствующие показатели у животных, получавших экстракт ламинарии. Содержание МДА у животных, которым в период депривации вводили экстракт из ламинарии и легалон, полностью нормализовалось. По мнению авторов [3], антиоксидантную и антирадикальную функцию берут на себя ПФ, входящие в состав растительных препаратов, как «ловушки» СР. Полученные экспериментальные результаты свидетельствуют о том, что экстракт из ламинарии японской, содержащий полифенольный комплекс, проявляет выраженное гепатопротекторное действие при поражении ЧХУ, обеспечивая нормализацию биохимических показателей системы антиоксидантной защиты. При этом по своей активности он не только не уступает эталонному гепатопротектору легалону, но и в ряде случаев превосходит его. Механизм терапевтического действия экстракта из ламинарии японской обусловлен благоприятным влиянием ПФ, входящих в его состав, на нарушение токсикантом метаболизма и функций печени, что выражается в восстановлении активности ферментов системы антиоксидантной защиты (СОД, ГР, ГП), поддержании уровня восстановленного глутатиона,

ингибировании свободнорадикальных реакций, уменьшении образования токсических продуктов липопероксидации, что обеспечивает стабилизацию мембран гепатоцитов. Работа поддержана Министерством образования и науки РФ, проект № 1326.

Список литературы

1. Аминина Н.М., Вишневская Т.И., Гурулева О.Н., Ковековдова Л.Т. Состав и возможности использования бурых водорослей дальневосточных морей // Вестник Дальневосточного отделения РАН. 2007. № 6. С. 123-130.
2. Афанасьева Ю.Г., Фахретдинова Е.Р., Спирихин Л.В. и др. О механизме взаимодействия некоторых флавоноидов с фосфатидилхолином клеточных мембран // Хим.-фарм. журн. 2007. № 7. С. 12-14.
3. Skottova N., Kazdova L., Oliyarnyk O. et al. Phenolics-rich extracts from *Silybum marianum* and *Prunella vulgaris* reduce a high-sucrose diet induced oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rats // Pharmacol. Res. 2004. Vol. 50, № 2. P. 123-130.
4. Yuan Y.V., Walsh N.A. Antioxidant and antiproliferative activities of extracts from a variety of edible seaweeds // Food and Chemical Toxicology. 2006. N 44. P. 1144–1150.