

/ J.P. Bonde, E. Ernst, T.K. Jensen et al. // Lancet. 1998. Vol.352. P.1172–1177.

9. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men / D.S. Guzick, J.W. Overstreet, P. Faktor-Litvak et al. // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 1388–1393.

10. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities / R. Slama, F. Eustache, B. Ducot et al. // Hum. Reprod. 2002. Vol. 17. P. 503–515.

L.I. Kolesnikova¹, N.A. Kurashova¹, L.A. Grebenkina¹, M.I. Dolgikh¹, A.V. Labygina¹, L.V. Suturina¹, B.G. Dashiev², Z.Y. Darzhaev²

FEATURES OF OXIDATIVE STRESS IN MEN OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS WITH OBESITY AND INFERTILITY

¹Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk

²Buryat Republican Perinatal Center, Ulan-Ude

The purpose of the study was to examine lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection (AOP) in men of reproductive age with infertility and obesity Russian and Buryat populations living in the territory of Buryatia. Based on the evaluation of the activity level of LPO and AOS found that in men with infertility and obesity, both Russian and Buryat populations there is a change in the system. However, Russian men with infertility and obesity is most pronounced dysfunction of the system LPO-AOD.

Key words: metabolic syndrome, lipid peroxidation, men, infertility.

Адрес для переписки: e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

© Коллектив авторов, 2011.

УДК 577.121+615.324

Е.В. Кондратьева^{1,2}, Н.Ф. Кушнерова³, Т.В. Кушнерова⁴, Ю.К. Караман¹

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ ЛАМИНАРИИ ЯПОНСКОЙ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

¹Владивостокский филиал Учреждения РАМН Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток;

²ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Владивосток;

³Учреждение Российской академии наук Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток;

⁴Учреждение Российской академии наук Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток.

Показано, что применение экстракта из ламинарии японской в условиях модели токсического поражения печени крыс способствует восстановлению соотношения фосфолипидных фракций в эритроцитах и нормализации параметров системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита крови.

Ключевые слова: стресс, четыреххлористый углерод, ламинария японская, фосфолипиды, антиоксидантная защита, перекисное окисление липидов.

В настоящее время заболевания печени и желчевыводящих путей принадлежат к наиболее часто встречающимся в гастроэнтерологической практике [4]. Значительную часть заболеваний печени составляют острые и хронические гепатиты. Печень является важнейшим органом обмена веществ. При попадании в печень токсических агентов происходит ряд метаболических нарушений: активизируется процесс оксидативного разрушения липидов и белков, истощение и ингибирование антиоксидантной системы защиты и другие сдвиги [2].

На сегодняшний день известны препараты, обладающие гепатопротекторным действием, в которых активным агентом является группа полифенольных флавоноидных соединений. Одна из важных особенностей природных полифенольных соединений – их способность к обратимому окислению и, как следствие этого, мощная антиокислительная активность. Кроме того, они ингибируют процесс перекисного окисления липидов в организме и обладают высокой антирадикальной активностью. Перспективным источником полифенолов являются бурые водоросли.

Из бурой водоросли ламинария японская (*Laminaria japonica*) был выделен экстракт с 35 % содержанием полифенолов в составе экстрактивных веществ.

Целью исследования явилась оценка влияния экстракта из ламинарии японской на активность системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита (ПОЛ-АОЗ) в крови, содержание фосфолипидов в эритроцитах крыс в условиях экспериментальной модели токсического гепатита.

Бурую водоросль *Laminaria japonica* собирали в б. Западная о-ва Попова (зал. Петра Великого Японского моря) и высушивали при температуре, не превышающей 50°C. Для освобождения от альгинатов измельченное сырье экстрагировали методом реперколяции 70 % этиловым спиртом при соотношении сырья к экстрагенту 1 : 1 (по объему). Полученный экстракт упаривали в вакууме до сухого остатка и ресуспендировали в воде. Содержание общих полифенолов определяли с помощью реактива Фолина-Чокальтеу [7]. Полифенолы составляли 35 % от сухого остатка экстракта.

Исследования проводили на белых крысах-самцах линии Вистар с массой тела 180–200 г. Животных содержали в виварии в стандартных условиях. Крыс выводили из экспериментов декапитацией под легким эфирным наркозом с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов.

Водный раствор сухого остатка экстракта ламинарии вводили в количестве 100 мг/кг массы тела крысы. Доза в 100 мг/кг соответствует известной терапевтической дозе для полифенольных гепатопротекторов [1].

Экспериментальную модель интоксикации вызывали четыреххлористым углеродом [1]. Животным в дорсальную шейную складку вводили 50 % раствор четыреххлористого углерода на оливковом масле в

дозе 2 мл/кг в течение 6 дней. Крысы были разделены на 4 группы по 6 животных в каждой: контрольная – интактные животные; 1-я опытная группа – интоксикация четыреххлористым углеродом в течение 6 дней; 2-я опытная группа – депривация (период после прекращения введения токсиканта) в течение 7 дней; 3-я опытная группа – введение экстракта ламинарии в течение 7 дней в период депривации.

Состояние системы ПОЛ-АОЗ оценивалось по активности супероксиддисмутазы (СОД) (КФ 1.15.1.1), концентрации малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах и уровню восстановленного глутатиона (Г-SH) в цельной крови [5]. Экстракты общих липидов из эритроцитов готовили с использованием системы растворителей хлороформ : метанол (2 : 1, по объему) [6]. Определение общих фосфолипидов (ОФЛ) в экстрактах проводили спектрофотометрически с помощью молибдатного реактива [9]. Фракционное разделение фосфолипидов осуществляли методом двумерной микротонкослойной хроматографии [8], а их количественное определение по методу В.Е. Васковского [9]. Содержание отдельных фосфолипидов выражали в процентах от суммы всех фракций.

Статистическую обработку результатов проводили после проверки на нормальность распределения с помощью компьютерной программы InStat (Graph Pad Software Inc. USA, 2005), включая определение средней арифметической величины (М), стандартной ошибки средней (m), достоверности различий по t-критерию Стьюдента.

При интоксикации крыс четыреххлористым углеродом наблюдалось нарушение системы ПОЛ-АОЗ. Анализ исследуемых показателей выявил повышение активности СОД на 48 % ($p<0,001$), снижение уровня Г-SH на 32 % ($p<0,001$) и увеличение уровня МДА на 38 % ($p<0,001$) (табл.), что свидетельствует об усилении процессов перекисного окисления липидов.

Таблица

Влияние экстракта из ламинарии японской на показатели системы ПОЛ-АОЗ и содержание фосфолипидов в эритроцитах крови крыс при интоксикации четыреххлористым углеродом ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа, n=6	Опытные группы		
		1-я (CCl ₄), n=6	2-я (Депривация), n=6	3-я (CCl ₄ + экстракт из ламинарии), n=6
СОД, ед/мг белка	12,80±0,78	***18,90±0,84	***19,64±0,67	13,56±0,83***
Г-SH, нмоль/мг белка	1,80±0,06	***1,23±0,03	***1,00±0,02	1,74±0,04***
МДА, мкмоль/мл	6,51±0,20	***9,00±0,25	***9,79±0,22	7,00±0,26***
ФХ, %	36,72±0,45	***32,60±0,70	***33,12±0,71	36,12±0,68**
СМ, %	12,24±0,63	***14,80±0,87	**15,11±0,66	12,80±0,72*
ФЭ, %	20,25±0,74	*18,18±0,51	*17,99±0,62	19,86±0,65*
ФС, %	4,97±0,12	***6,30±0,14	5,00±0,12	*4,23±0,29*
ФИ, %	4,82±0,19	***3,32±0,08	*4,40±0,10	4,72±0,16
ФК, %	4,70±0,05	**4,44±0,06	**4,50±0,06	***5,96±0,08***

Примечание: звездочка слева – значения достоверны по сравнению с контрольной группой; справа – со 2-й опытной группой; достоверность различий: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

При действии токсического агента наблюдались также нарушения в соотношении фосфолипидных фракций мембран эритроцитов. Отмечено снижение содержания фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилинозита (ФИ), фосфатидной кислоты (ФК) и увеличение содержания сфингомиелина (СМ), фосфатидилсерина (ФС) по сравнению с контрольной группой (табл.).

Через 7 дней после отмены четыреххлористого углерода (период депривации) в крови и эритроцитах подопытных животных исследуемые параметры системы ПОЛ-АОЗ и фосфолипидные фракции не нормализовались, что свидетельствует о сохраняющемся токсическом стрессе и недостаточности собственных защитных сил организма противостоять развитию патологии. Полученные данные указывают на продолжающиеся нарушения метаболических реакций даже в отсутствии токсического агента, что обосновывает применение препаратов гепатопротекторного действия.

Введение крысам экстракта из ламинарии японской в период депривации после интоксикации четыреххлористым углеродом оказало позитивный эффект на исследуемые параметры. Произошло восстановление антиоксидантного статуса организма. У крыс, получавших экстракт ламинарии, отмечалось снижение активности СОД в крови на 29 % ($p < 0,001$), уровня МДА на 29 % ($p < 0,001$) и повышение уровня Г-SH на 74 % ($p < 0,001$) до уровня контроля по сравнению с животными, которым не вводили исследуемый препарат (табл.). При этом изучаемые параметры достоверно не отличались от контрольных значений.

При анализе фосфолипидного спектра также наблюдалось восстановление содержания большинства липидных фракций, за исключением сниженного содержания ФС (на 15 %, $p < 0,05$) и повышенного – ФК (на 27 %, $p < 0,001$) (табл.).

Полученные результаты свидетельствуют, что под влиянием полифенольного экстракта из ламинарии японской нормализуется активность системы ПОЛ-АОЗ, восстанавливается липидная составляющая мембран эритроцитов крыс, что указывает на выраженные антиоксидантные и мембранопротекторные эффекты изучаемого препарата. Данное действие обусловлено содержанием полифенольных структур, которые являются «ловушками» свободных радикалов.

Таким образом, показана возможность коррекции дефектов липидного бислоя мембран, системы ПОЛ-АОЗ, вызванных острым токсическим гепатитом, с помощью экстракта из ламинарии японской, что обосновывает его применение в качестве высокоэффективного гепатопротектора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венгеровский А.И. Доклиническое изучение гепатозащитных средств / А.И. Венгеровский, И.В. Маркова, А.С. Саратиков // *Вестник фарм. комитет.* 1999. № 2. С. 9–12.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // *Соросовский образоват. журн.* 2000. № 12. С. 12–19.
3. Влияние энтеросорбентов на терапевтические эффекты гепатопротектора Максара при экспериментальном токсическом гепатите / А.И. Венгеровский, Е.Л. Головина, В.С. Чучалин, Л.С. Саратиков // *Хим.-фарм. журн.* 2000. Т. 34, № 5. С. 9–11.
4. Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени / В.Т. Ивашкин, А.В. Охлобыстин, Т.Л. Лапина, А.О. Буеверов. М.: Литтерра, 2008. 176 с.
5. Новгородцева Т.П. Руководство по методам исследования параметров системы "Перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" в биологических жидкостях / Т.П. Новгородцева, Э.А. Эндакова, В.И. Янькова. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. 80 с.
6. Folch J. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue / J. Folch, M. Less, G.H. Sloane-Stanley // *Biol. Chem.* 1957. Vol. 226. P. 497–509.
7. Singleton V.L. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent / V.L. Singleton, R. Orthofer, R.M. Lamuela-Raventos // *Methods in Enzymology: Oxidants and antioxidants.* San Diego: Academic Press, 1999. Vol. 299. Pt. A. P. 152–178.
8. Svetachev V.I. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids / V.I. Svetachev, V.E. Vaskovsky // *J. Chromatogr.* 1972. Vol. 67, № 2. P. 376–378.
9. Vaskovsky V.E. A universal reagent for phospholipid analysis / V.E. Vaskovsky, E.Y. Kostetsky, I.M. Vasenden // *J. Chromatography.* 1975. Vol. 114, № 1. P. 129–141.

Е.В. Kondratyeva^{1,2}, Н.Ф. Kushnerova³, Т.В. Kushnerova⁴, Y.K. Karaman¹

APPLICATION OF THE EXTRACT OF LAMINARIA JAPONICA IN THE MODEL OF THE LIVER TOXIC DAMAGE

¹Vladivostok Affiliation of Far Eastern Research Centre for Physiology and Respiratory Patology of SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok

²Vladivostok State Medical University, Vladivostok

³V.I. Ilyichev Pacific Oceanological Institute, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok

⁴A.V. Zhirmunsky Institute of Marine Biology, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok

It was revealed that phospholipid fractions of erythrocytes membranes of rats are restored and activity of lipid peroxidation – antioxidant protection system of blood is normalized in case of extract of *Laminaria japonica* in the model of the liver toxic damage.

Key words: stress, carbon tetrachloride, *Laminaria japonica*, phospholipids, antioxidant protection, lipid peroxidation.

Адрес для переписки: e-mail: almazznaya@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2011.

УДК 615.035

С.И. Ксенева, Е.В. Бородулина, Т.А. Семиглазова, Н.В. Кулакова,
И.В. Тарасова, О.Б. Турухина, В.В. Удуг

МЕСТО НИЗКОДОЗОВОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА С ИНДАПАМИДОМ В ФАРМАКОТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

НИИ Фармакологии СО РАМН, г. Томск.

Проведено клиническое исследование с участием 30 пациентов для изучения путей реализации плейотропных эффектов терапии низкодозовой комбинацией периндоприла с индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома. Продемонстрировано, что фиксированная низкодозовая комбинация периндоприла с индапамидом на фоне стабильного гипотензивного действия и метаболической нейтральности оказывает влияние на ряд ключевых звеньев метаболического синдрома, позволяя обосновать ее применение у лиц с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома с позиции патогенетической оправданности.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, лептин, низкодозовая комбинация периндоприла с индапамидом.

Исследования последних лет доказали, что метаболический синдром (МС), наличие которого существенно нарушает качество жизни и ведет к сокращению ее продолжительности в среднем на период от 3-х до 15 лет, представляет собой мультидисциплинарную проблему [1-3]. Иницирует развитие МС ожирение, которым страдает 30 % населения экономически развитых странах, включая и Россию [6], при этом в обществе, еще сильны представления, что его наличие и выраженность – это личная проблема человека. Неудовлетворительные результаты лечения во многом обусловлены тем, что этиология и патогенез ожирения изучены фрагментарно, а определенный прогресс в наших представлениях о механизмах провоцируемого им каскада гемодинамических и метаболических нарушений, достигнутый в последнее десятилетие, пока не составил основу профилактики и лечения заболевания [4, 5]. В последние годы активно обсуждается теория патогенеза артериальной гипертензии (АГ) и метаболических нарушений при ожирении, согласно которой в качестве первопричины их возникновения выступает повышение уровня лептина, синтезирующегося адипоцитами висцеральной жировой ткани, уровень которого зачастую тесно коррелирует с индексом массы тела. Гормону, к основным биологическим эффектам которого относится регуляция чувства насыщения, отводится ведущая роль в осуществлении участия жировой ткани в регуляции параметров ге-

модинамики и активности симпатической нервной системы (СНС) [5, 7-8]. Кроме того, установлено, что лептин стимулирует NO-опосредованную вазодилатацию, следовательно, увеличение синтеза оксида азота может противодействовать прогипертензивному эффекту лептининдуцированной симпатической стимуляции. Учитывая, что ожирение способствует формированию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, полагают, что ответная реакция артериального давления (АД) на гиперлептинемия выше у пациентов с МС, чем у лиц с нормальной массой тела [7-8].

При проведении терапии пациентов с МС основной задачей является поддержание АД на целевом уровне, что позволяет максимально снизить общий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 4, 6]. Многоконтурность регуляции АД и сложность патогенеза МС предопределяют трудности достижения гипотензивного эффекта, приводя к полипрогмазии. Искусство врача в этой ситуации заключается в получении желаемого результата при назначении минимального количества патогенетически обоснованных и метаболически нейтральных препаратов [10]. С этих позиций наиболее перспективными видятся низкодозовые комбинированные средства, синергичное действие компонентов которых позволяет достигнуть терапевтического эффекта при использовании минимальных доз. У пациентов с АГ при МС патогенетически обосновано приме-