

УДК 615.32.16:615.276.382.739

З. Д. ИСМАИЛОВА, Э. М. МУСАЕВА, Э. А. ГАРАЕВ, И. С. МОВСУМОВ

*Азербайджанский медицинский университет*

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ КЕРМЕКА ПОЛУКУСТАРНИКОВОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Целью настоящего исследования является: сравнительное изучение антиоксидантной активности суммы флавоноидов из корней *Limonium suffruticosum* и препарата «Карсил». Флавоноид для фармакологических исследований получен разработанным нами методом. Исследования проводили на 20 беспородных собаках на модели перитонита, созданного по методу Ф. Ф. Усикова (1984). Животные были разделены на 4 группы. Динамику развития перитонита, а также влияние исследуемых препаратов на течение перитонита наблюдали в течение 72 ч. С этой целью из бедренной вены собак в интактном состоянии через 6, 24, 48 и 72 часа брали кровь и определяли продукты ПОЛ (ДК-диеновые конъюгаты и МДА-малоновый диальдегид). При этом установлено, что по антиоксидантной активности флавоноид из *L. suffruticosum* уступает препарату «Карсил». Изучение острой токсичности на белых мышах при внутрибрюшинном введении показало малую токсичность флавоноида из *L. suffruticosum*.  $LD_{50}$  составляет 10–25 мг/кг.

**Ключевые слова:** Кермек полукустарниковый; Кермековые; флавоноиды; производные мирицетина; антиоксиданты

В последнее время флавоноидные соединения приобретают все большее значение как потенциальные биологически активные вещества, не обладающие токсическим действием [7, 13].

Диапазон фармакологического действия флавоноидов очень широк. Они находят применение при лечении заболеваний печени и желчного пузыря, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, злокачественных новообразований, при остеопорозах различной этиологии и др. [9].

Флавоноиды и родственные им вещества широко представлены среди растений флоры Азербайджана. Одним из таких растений является род Кермек (*Limonium* Mill.) сем. Кермековые (*Limoniaceae*). В Азербайджане Кермек представлен пятью видами. Одним из них является К. полукустарниковый (*L. suffruticosum* L.) — полукустарник высотой 20–50 см с довольно толстым корнем [12].

Флавоноиды *L. suffruticosum* представляются производными мирицетина (3,5,7,3'-4'-5'-гексаоксифлавоны). Известно, что выраженность желчегонного и противовоспалительного эффекта флавоноидов зависит от количества гидро-

ксильных групп в боковом фенильном радикале у агликонов, а также от природы углеводного остатка у гликозидов [5].

Препараты для фармакологических исследований, состоящие из производных мирицетина, получены разработанным нами методом [10]. Целью настоящего исследования является сравнительное изучение антиоксидантной активности суммы флавоноидов корней *L. suffruticosum* и известного препарата «Карсил», содержащего также сумму флавоноидов.

Антиоксидантные свойства исследуемых препаратов изучали на фоне перитонеальной интоксикации. Известно, что во время эндогенной интоксикации резко увеличиваются в крови и в тканях продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), что усугубляет течение эндотоксикоза. В связи с этим на фоне перитонеальной интоксикации целесообразно применение флавоноидов, т.к. установлена их высокая антиоксидантная активность, мембраностабилизирующая действие, улучшающая функции клеток и нормализующая метаболизм [2–4, 14].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на 20 беспородных собаках массой 18–20 кг. Модель перитонита у них создавали по методу Ф. Ф. Усикова (1984) [11]. Животные были разделены на 4 группы по 5

© З. Д. Исмаилова, Э. М. Мусаева, Э. А. Гараев,  
И. С. Мовсумов, 2009

особей в каждой. Первая группа — интактный контроль, вторая группа — контрольная патология (животные, не получавшие никакого лекарства). Третья группа животных получала внутривенно 2 мл/кг препарата «Карсил». Четвертой группе животных внутривенно вводили сумму флавоноидов, полученных из *L. suffruticosum* (0,5 % 2 мл/кг). Динамику развития перитонита, а также влияние исследуемых препаратов на его развитие наблюдали в течение 72 часов. С этой целью из бедренной вены собак в интактном состоянии, а также через 6, 24, 48 и 72 часа брали кровь и определяли продукт ПОЛ (ДК-диеновые конъюгаты и МДА-малоновый диальдегид). Концентрацию ДК в крови определяли по методу А. М. Горячковского [6], а концентрацию МДА определяли в модификации Л. И. Андреевой с соавт.) [1]. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили непараметрическим методом Вилкоксона по модификации Т. Ф. Жакина [8] при помощи пакета программ «Statistica for Windows».

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Результаты опытов показали, что содержание ДК в крови собак в интактном состоянии составляет  $1,62 \pm 0,165$  у. е. В контрольной группе опытов развитие перитонита у собак приводило уже через 24 ч к увеличению концентрации ДК по сравнению с интактным состоянием на 60 %. Через 48 часов после развития патологии нарушения были более выраженными, концентрация ДК в крови составляла  $14,42 \pm 0,53$  у. е., через 72 часа состояние еще более усугубилось, при этом концентрация ДК составила  $18,74 \pm 0,43$  у. е.

В третьей группе экспериментов внутривенное введение карсила через 24 часа не оказало столь значительного влияния на концентрацию в крови ДК, через 48 часов после введения карсила эффект был более выраженным, концентрация ДК по сравнению с контрольной группой снизилась на 49 %, а по сравнению с интактной группой разница составляла 290 %. Через 72 часа от начала эксперимента концентрация ДК в крови собак резко снизилась и составила  $2,64 \pm 0,405$  у. е., в контрольной группе —  $18,74 \pm 0,43$  у. е. В четвертой группе опытов внутривенное введение флавоноида *L. suffruticosum* показало, что на ранних стадиях развития перитонита действие флавоноида на концентрацию ДК мало отличается от препарата «Карсил». Через 48 часов после введения флавоноида концентрация ДК в крови резко снизилась и составила  $7,74 \pm 1,2$  у. е., что на 46 % меньше, чем в контрольной группе ( $14,42 \pm 0,53$  у. е.).

Результаты сравнительного изучения препарата «Карсил» и флавоноида *L. suffruticosum*

показали, что в терминальной стадии развития экспериментального перитонита оба исследуемых препарата снижают концентрацию в крови начального продукта ПОЛ — ДК, но флавоноид *L. suffruticosum* уступает карсилу по активности. Если концентрация ДК в крови в контрольной группе составляла  $18,74 \pm 0,43$  у. е., то после введения флавоноида и карсила она составила  $7,68 \pm 1,69$  и  $2,64 \pm 0,405$  у. е. соответственно.

Динамика изменений конечного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) была следующей. В крови интактных собак концентрация МДА составляла  $6,34 \pm 0,69$  ммоль/мл. В контрольной группе в реактивной фазе перитонита (24 ч) по сравнению с интактной группой концентрация МДА увеличилась на 377 %, составляя  $3026 \pm 24,59$  ммоль/мл. В токсической фазе перитонита (48 ч) концентрация МДА в крови продолжала повышаться и достигла  $36,9 \pm 1,8$  ммоль/мл, что по сравнению с показателями интактных животных больше на 482 % ( $p < 0,01$ ). В терминальной фазе перитонита (72 ч) концентрация МДА в крови контрольной группы животных по сравнению с интактной группой увеличилась на 578 %. Таким образом, результаты опытов показали, что увеличение концентрации МДА находится в прямой зависимости от фазы перитонита, нарастая по мере усугубления патологии. Опыты показали, что внутривенное введение карсила на фоне перитонита существенно снимает интенсивность повышения МДА лишь через 48 часов после начала эксперимента. При этом по сравнению с контрольной группой снижение концентрации МДА составило 60 %. Через 72 часа после начала эксперимента действие карсила на содержание МДА в крови собак было более выраженным. Если в контрольной группе животных в этот период концентрация МДА составляла  $43 \pm 1,85$  ммоль/мл, то у животных, получавших карсил, этот показатель был значительно ниже и составлял  $18,8 \pm 1,305$  ( $p < 0,01$ ), что на 78 % ниже, чем в контрольной группе.

Введение флавоноида *L. suffruticosum* животным с экспериментальной патологией через 24 ч после начала опыта незначительно влияло на концентрацию МДА. На вторые сутки (48 ч) после введения флавоноида отмечено снижение концентрации МДА в крови на 26 %. Если в контрольной группе в эту фазу перитонита содержание МДА в крови составляло  $36,9 \pm 1,89$  ммоль/мл, то в опытах с введением флавоноида этот показатель составлял  $27,38 \pm 4,36$  ммоль/мл. Более значительное действие флавоноида на содержание МДА было отмечено через 72 ч от начала эксперимента. При

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ *L. SUFFRUTICOSUM*  
И ПРЕПАРАТА «КАРСИЛ» НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЙ  
МДА (МОЛЬ/КГ) НА ФОНЕ ПЕРИТОНИТА**

Группы эксперимента	Статистические данные	Интактное состояние	Время исследования			
			6ч	24 ч	48 ч	72 ч
Контрольная группа	M±m	6,34±0,69	—	30,26±2,459	36,9±1,89	43±1,85
	Min	4,5	—	22,3	30,3	36,5
	Max	8,3	—	36,4	40,7	47,4
	P <	—	—	0,01	0,01	0,01
Сумма флавоноидов из <i>Limonium suffruticosum</i>	M±m	6,34±0,69	—	30,31±3,89	27,38±4,36	22,36±3,99
	Min	4,5	—	17,5	15,3	10,1
	Max	8,3	—	39,5	38,0	31,6
	P <	—	—	0,01	0,01	0,01
Препарат «Карсил»	M±m	6,34±0,69	—	31,2±3,84	14,94±1,90	18,86±1,305
	Min	4,5	—	18,6	10,6	16
	Max	8,3	—	39,1	21,5	23,6
	P <	—	—	0,01	0,01	0,01

этом по сравнению с контрольной группой концентрация МДА в крови у собак, которым вводили флавоноид, была ниже на 48 %, чем в контрольной группе, но на 19 % выше, чем у собак, получавших карсил.

Результаты опытов на модели перитонеальной интоксикации показали, что сумма флавоноидов, полученных из *L. suffruticosum*, по антиоксидантной активности уступает препарату «Карсил» (таблица).

#### ВЫВОДЫ

1. Установлено, что повышение продуктов ПОЛ (ДК и МДА) находится в прямой зависимости от фазы перитонеальной интоксикации, увеличиваясь по мере ее углубления.
2. Сумма флавоноидов, полученных из *L. suffruticosum*, снижает на модели перитонита концентрацию в крови ДК и МДА.
3. Сравнительное изучение антиоксидантной активности суммы флавоноидов, полученных из *L. suffruticosum*, и препарата «Карсил» показало, что флавоноид уступает ему по активности.
4. Изучение острой токсичности флавоноида *L. suffruticosum* показало его малую токсичность ( $LD_{50} = 1025$  мг/кг).

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Андреева Л.И., Кожемякин Я.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов вместе с тиобарбитуровой кислотой // Лабор. дело. — 1988. — № 11. — С. 41–43.
2. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты вчера, сегодня, завтра. В кн.: Биоантиоксиданты Тез. докладов Междунар. конф. — М., 1998. — С. 1–2.
3. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Механизм действия гепатопротекторов при токсических поражениях печени // Фармакол. и токсикол. — 1988. — № 1. — С. 89–93.
4. Гавриленко Г.А., Демин В.В. Применение комплекса антиоксидантов для лечения эндотоксикозов при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей // Вестник хирургии. — 1998. — № 2. — С. 60–63.
5. Георгиевский В.П., Комиссаренко М.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск, 1990. — 336 с.
6. Горячковский А.М. Клиническая химия. — Одесса: Астропринт, 1994. — С. 364.
7. Захаров А.М., Боряев К.И. Поиски флавоноидоносных растений во флоре некоторых районов Киргизии и Казахстана // Растит. ресурсы. — 1966. — Т.11, вып.3. — С. 14–27.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. В 2-х т. — М.: Новая Волна, 2001. — Т.1. — 539 с.; 2002. — Т.2. — 608 с.

10. Пат. I 20070176 Азербайджанская республика. Способ получения суммы флавоноидов / Э. А. Гараев, И. С. Мовсумов.
11. Усиков Ф. Ф. Хирургическая модель гнойного перитонита // Хирургия, — 1984. — № 9. — С. 127–134.
12. Флора Азербайджана. — Баку: Изд-во Акад. наук Азерб. ССР, 1957. — Т. 7. — 646 с.
13. Чумбалов Т. К. Химическое исследование дубильных и сопутствующих веществ некоторых растений Казахстана: автореф. дис. ... доктора хим. наук. — Ташкент, 1966. — 26 с.
14. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T. The effects of plant flavonoides on mammalian cells implications for inflammaty on heart diseases and cancer // Pharmacol. Rev. — 2000. — Vol. 52. — P. 673–751.

### УДК 615.32.16:615.276.382.739

З. Д. Исмаїлова, Е. М. Мусаєва, Е. А. Гараєв, І. С. Мовсумов

#### ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ФЛАВОНОЇДІВ

#### КЕРМЕКА НАПІВКУЩОВОГО, ЯКИЙ РОСТЕ В АЗЕРБАЙДЖАНІ

Останнім часом флавоноїдні сполуки набувають все більшого значення як потенційні біологічно активні речовини, які не чинять токсичної дії.

Метою даного дослідження є порівняльне вивчення антиоксидантної активності суми флавоноїдів коріння *Limonium suffruticosum* і препарату «Карсил». Флавоноїд для фармакологічного дослідження одержано розробленим нами методом. Дослідження проводили на 20 безпородних собаках на моделі перитоніту, створеного за методом Ф. Ф. Усикова (1984). Тварини були розподілені на 4 групи. За динамікою розвитку перитоніту, а також впливом досліджуваних препаратів на перебіг перитоніту спостерігали протягом 72 год. З цією метою з кульшової вени собак в інтактному стані через 6, 24, 48 і 72 години брали кров і визначали продукти ПОЛ (ДК-дієнові кон'югати; МДА-малоновий діальдегід). При цьому було встановлено, що за антиоксидантною активністю флавоноїд з *L. suffruticosum* поступається препарату «Карсил». Вивчення гострої токсичності на білих мишах при внутрішньоочеревинному введенні показало малу токсичність флавоноїду з *L. suffruticosum*.  $LD_{50}$  складає 10–25 мг/кг.

**Ключові слова:** Кермек папівкущовий; Кермекові; флавоноїди; похідні мірицитину; антиоксиданти

### UDC 615.32.16:615.276.382.739

Z. D. Ismailova, E. M. Musayeva, E. A. Garayev, I. S. Movsumov

#### STUDING OF ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF FLAVONOIDS LIMONIUM

#### SUFFRUTICOSUM, GROWING IN AZERBAIJAN

The purpose of the research is: comparing research of antioxidant activities of sum flavonoids of *Limonium suffruticosum* with medicine Karsil. Flavonoid, for pharmacological researches, was received by our methods. The research was make on 20 not purebred dogs on model of peritonitis, of F. F. Usikova created on a method (1984). Animals have been divided into 4 groups. Dynamics of development of a peritonitis, and also influence of investigated objects on current of a peritonitis observed during 72 ч. With this purpose from a femoral vein of dogs in intact a condition in 6, 24, 48 and 72 hours took blood and defined products the peroxides oxydisers lipids (dien conjugate and malon dialdehyde). Thus it is established, that on antioxidant activity, flavonoid from *L. suffruticosum* concedes to medicine Karsil. Studying of sharp toxicity on white mice at intrabelly introduction has shown small toxicity of flavonoid from *L. suffruticosum*.  $LD_{50}$  is 10-25 mg/kg.

**Key words:** *Limonium suffruticosum* L., Limoniaceae, flavonoids, mirisetin, antioxidants

Адреса для листування:

Азербайджан, Аз 10-22,

г. Баку, ул. Бакиханова, 23.

Азербайджанский медицинский университет,

кафедра общей и токсикологической химии,

e-mail: eldargar@mail.ru

Надійшла до редакції: 30.10.09