

УДК 615.322

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

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МИРИЦЕТИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА АНТИТОКСИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ НА МОДЕЛИ ПЕРИТОНИТА

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение антитоксического действия суммы флавоноидов из корней кермека полкустарникового — *Limonium suffruticosum* и кермека Мейера — *Limonium meyeri* и индивидуального мирицетина. Флавоноиды для фармакологических исследований получены разработанным нами методом. Исследования проводили на 25 беспородных собаках на модели перитонита, созданного по методу Ф.Ф. Усикова (1984). Животные были разделены на 5 групп. Динамику развития перитонита, а также влияние исследуемых препаратов на течение перитонита наблюдали в течение 72 часов. С этой целью из бедренной вены собак в интактном состоянии через 6, 24, 48, 72 часа брали кровь и определяли токсичность по продолжительности жизни парамеций (ПЖП), концентрацию общего билирубина (ОБ), общего белка, мочевины (М), среднемолекулярных пептидов (СМП). При этом установлено, что по антитоксической активности флавоноиды из *L. suffruticosum* превосходят другие исследуемые препараты.

Ключевые слова: кермек полкустарниковый; кермек Мейера; мирицетин; флавоноиды; антиоксиданты; гепатопротектор

ВСТУПЛЕНИЕ

Известно, что печень является органом, обеспечивающим энергетические и пластические потребности организма, а также в значительной степени выполняющим дезинтоксикационную функцию, то есть защиту организма от «экологического стресса окружающей среды», в т.ч. эндогенной, связанной с лечением многих заболеваний, так как метаболизм большинства лекарственных препаратов происходит в печени.

В некоторых случаях лечение, заканчивающееся выздоровлением, оставляет «след» метаболического нарушения, который в последствии нередко переходит в болезнь.

Одним из перспективных направлений в этом отношении является использование гепатопротекторов растительного происхождения. Среди них важное место занимают лекарственные препараты, содержащие флавоноиды.

В связи с этим в течение ряда лет нами были выявлены некоторые потенциальные источники из флоры Азербайджана и следовательно были разработаны методы получения флавоноидсодержащих лекарственных препаратов, в частности мирицетина и его производных [3–5, 9–11, 15].

Исходя из вышесказанного, мы изучали влияние мирицетина и его производных на антитоксическую функцию печени на модели перитонита.

Известно, что во время перитонеальной интоксикации в основном повреждается печень [6]. В связи с этим в послеоперационный период при синдроме перитонеальной интоксикации нормализация функционального состояния печени является главной проблемой. С этой целью используют различные методы, в т.ч. экстракорпоральную детоксикацию; несмотря на это всё равно возникает необходимость в использовании гепатопротекторов [2, 7, 14]. Известно большое количество этих препаратов из разных групп, в т.ч. синтетических, но многочисленные побочные эффекты этих средств ограничивают их применение при патологии печени перитонеального происхождения. Препараты растительного происхождения имеют в этом аспекте ряд преимуществ. Получение и изучение препаратов растительного происхождения являются важной задачей медицины и фармации.

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение антитоксического действия суммы флавоноидов кермека полкустарникового — *Limonium suffruticosum* и кермека Мейера — *L. meyeri* и индивидуального мирицетина на модели перитонеальной интоксикации. Известно, что при данной патологии в крови

© З. Д. Исмаилова, Э. М. Мусаева, Э. А. Гараев, И. С. Мовсумов, 2010

увеличиваются продукты эндотоксикоза (общий билирубин (ОБ), общий белок, мочевины, среднемолекулярные пептиды (СМП) и др.), усугубляя течение интоксикации. Установлено, что флавоноиды обладают антиоксидантным, мембраностабилизирующим действием, улучшают функции клеток и нормализуют метаболизм, поэтому на фоне перитонеальной интоксикации целесообразно их применение [1, 15, 16]. Установлено, что флавоноиды способны непосредственно взаимодействовать с индуктором окислительных процессов цитохромом С, что является одним из возможных механизмов их антиоксидантного действия. Кроме того, мирицетин ингибирует процессы перекисного окисления липидов, катализируемые цитохромом С [18].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на 25 беспородных собаках массой 18-20 кг. Модель перитонита у них создавали по методу Ф. Ф. Усикова [17]. Животные были разделены на 5 групп (по 5 особей в каждой). Первая группа — интактный контроль, вторая группа — контрольная патология (животные, не получавшие никакого лекарства). Третья группа животных получала индивидуальный мирицетин. Четвертой группе животных вводили сумму флавоноидов, полученных из *L. suffruticosum*. Пятой группе — животных вводили сумму флавоноидов, полученных из *L. meyeri*. 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 токсичность крови по продолжительности жизни парameций (ПЖП), концентрацию общего билирубина (ОБ), общего белка, мочевины (М), среднемолекулярных пептидов (СМП). Все исследуемые препараты вводили внутривенно в дозе 2 мл/кг (0,5 %).

Степень интоксикации крови определяли парameцидным методом по продолжительности жизни парameций (ПЖП) в крови, отмечали время гибели (в с) 50 % и 100 % парameций [12].

Определение биохимических показателей (мочевины, общего белка, общего билирубина) проводили на микроанализаторе ФП-400 (производства Финляндии) с использованием комплекта реактивов (производства Чехии). Концентрацию СМП определяли на спектрофотометре при длине волн 230-280 нм с использованием специального комплекта реактивов, приготовленных в Чехии. При этом брали за основу приведенные данные в монографии [1].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили непараметрическим методом Вилкоксона по модификации Т. Ф. Лакина [8] при помощи пакета программ «Statistica for Windows».

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Опыты показали, что в крови интактных животных 50 % парameций погибали через $15,46 \pm 1,3$ с, а гибель всех парameций (100 %) наступала через $25,22 \pm 2,23$ с. На фоне модели перитонеальной интоксикации резко сократилась продолжительность жизни парameций (ПЖП). Так, в терминальной стадии перитонита (72 ч) токсичность крови повысилась на 72 %, уменьшилась ПЖП, 100 % гибель парameций наступала через $7,07 \pm 0,42$ с, против $25,22 \pm 2,23$ с у интактных животных ($P < 0,01$).

Введение исследуемых флавоноидов значительно снизило токсичность крови и увеличило ПЖП. Среди них наибольшую антиоксидантную активность проявила сумма флавоноидов *L. suffruticosum*, несколько меньший эффект наблюдали при введении флавоноидов *L. meyeri*, а мирицетин по активности в этих опытах уступал суммарным препаратам. Так если в контрольной группе 50 % парameций погибали через $4,43 \pm 0,45$ с, то после введения флавоноидов *L. suffruticosum*, флавоноидов *L. meyeri* и мирицетина — через $13,4 \pm 1,05$, $10,15 \pm 1,15$ и $9,59 \pm 0,42$ с, соответственно.

Результаты экспериментов показали, что содержание общего билирубина (ОБ) в крови собак в интактном состоянии составляет $15,46 \pm 1,91$ мкмол/л. В контрольной группе опытов развитие перитонита у собак приводило уже через 24 ч к увеличению концентрации ОБ по сравнению с интактным состоянием на 102 %, через 48 ч после развития патологии нарушения были более выраженными, концентрация ОБ в крови составляла $78,07 \pm 10,44$ мкмол/л, через 72 ч состояние еще более усугублялось, при этом концентрация ОБ в крови составила $142,15 \pm 22,22$ мкмол/л. В опытах с введением исследуемых препаратов (III гр. — мирицетин, IV гр. — флавоноидов *L. suffruticosum*, V гр. — флавоноидов *L. meyeri*) лишь через 48 ч после их введения наблюдали небольшое снижение ОБ в крови. Сумма флавоноидов по активности превосходила индивидуальный мирицетин. Результаты сравнительного изучения в терминальной стадии развития экспериментального перитонита показали, что *L. suffruticosum* превосходит по активности мирицетин и *L. meyeri*. Если концентрация ОБ в крови в контрольной группе составляла $142,15 \pm 22,22$ мкмол/л, то после

введения флавоноидов *L. suffruticosum*, мирицетина и флавоноидов *L. meyeri* она составила $94,42 \pm 14,60$ мкмол/л, $97,14 \pm 16,64$ мкмол/л и $110,78 \pm 20,80$ мкмол/л, соответственно.

На фоне перитонита увеличивалась и концентрация мочевины в крови, составляя через 24 ч $10,13 \pm 1,03$ мкмол/л, а через 48 ч — $15,33 \pm 2,35$ мкмол/л, что в 9,3 раза и 14 раз, соответственно, больше, чем у интактных животных.

Установлена прямая зависимость от тяжести интоксикации; так в терминальной фазе концентрация мочевины резко увеличивалась, достигая максимальной величины $27,4 \pm 0,84$ мкмол/л ($P < 0,001$), что в 23,3 раза больше, чем в норме (I гр.). Проведенные эксперименты показали, что введение всех трёх исследуемых препаратов оказывает положительное влияние и на динамику мочевины в крови, хотя эти изменения по сравнению с билирубином были менее выраженными. Динамика изменений мочевины была следующей: введение мирицетина и флавоноидов *L. meyeri* на фоне перитонита существенно снижало интенсивность повышения мочевины, хотя их эффект был несколько меньше, чем у флавоноидов *L. suffruticosum*. Так, через 48 ч после введения суммы флавоноидов *L. suffruticosum* концентрация мочевины в крови составляла $5,70 \pm 0,44$ мкмол/л, что на 63 % меньше, чем в контрольной группе ($15,33 \pm 2,35$ мкмол/л). При этом введение мирицетина и суммы флавоноидов *L. meyeri* снижало содержание мочевины в крови по сравнению с контролем на 60 % и 55 %, соответственно. В терминальной фазе (72 ч) перитонита в опытах с введением флавоноидов *L. suffruticosum* концентрация мочевины в крови составила $14,2 \pm 0,90$ мкмол/л, с введением мирицетина — $16,5 \pm 0,85$ мкмол/л, а в опытах с введением флавоноидов *L. meyeri* — $17,78 \pm 1,13$ мкмол/л (контрольная группа — $27,4 \pm 0,84$ мкмол/л).

Опыты показали, что в крови интактных собак содержание СМП составляло $0,225 \pm 0,003$ у. е. В контрольной группе опытов по мере развития перитонита (6,24,48 ч) отмечалось увеличение содержания в крови СМП на 5,11,24 %, соответственно. Через 72 ч после развития патологии нарушения были более выраженными, концентрация СМП составила $0,316 \pm 0,010$ у. е.

Введение флавоноидов через 24 ч не оказало столь значительного влияния на концентрацию СМП в крови. На вторые и третьи сутки от начала эксперимента концентрация СМП во всех группах опытов с введением флавоноидов по сравнению с контрольной — снижалась, особенно на фоне введения флавоноидов *L. suffruticosum*

(4-группа). Так, в этой группе опытов через 72 ч концентрация СМП в крови собак составила $0,288 \pm 0,016$ у. е., (в контрольной группе — $0,316 \pm 0,010$ у. е.).

Результаты опытов показали, что содержание общего белка в крови собак в интактном состоянии составляет $70,2 \pm 2,72$ г/л. В контрольной группе опытов развитие перитонита приводило через 48 ч к существенному снижению концентрации общего белка по сравнению с интактным состоянием на 20 % и составляла $62,8 \pm 3,16$ г/л; через 72 ч состояние еще более усугублялось, при этом концентрация общего белка составляла $48,8 \pm 4,26$ г/л (на 38 % меньше, чем в контроле).

На вторые сутки (48 ч) только в опытах с введением флавоноидов *L. suffruticosum* отмечено повышение общего белка в крови на 6 %. Если в крови в контрольной группе в эту фазу перитонита содержание общего белка составляло $62,8 \pm 3,16$ г/л, то в опытах с введением данного флавоноида этот показатель составлял $66 \pm 2,75$ г/л; более значительное действие флавоноида на содержание белка в крови было отмечено через 72 ч от начала эксперимента. При этом во всех группах с введением флавоноидов концентрация белка в крови была выше, чем в контрольной группе. У собак, получавших флавоноиды *L. suffruticosum*, этот эффект был более выраженным, концентрация белка составляла $61,4 \pm 2,31$ г/л ($P < 0,01$), а в контрольной — $48,8 \pm 4,26$ г/л, что по сравнению с интактным состоянием больше на 12,5 %, а с контрольной — на 26 %. Результаты опытов на модели перитонеальной интоксикации показали, что мирицетин, сумма флавоноидов, полученные из *L. suffruticosum* и *L. meyeri*, обладают антиоксической активностью.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что увеличение продуктов эндотоксикоза (ОБ, М, СМП и др.) находится в прямой зависимости от фазы перитонеальной интоксикации, увеличиваясь по мере углубления патологии.
2. Сумма флавоноидов *L. suffruticosum*, *L. meyeri* и индивидуальный мирицетин снижают в крови концентрацию общего билирубина, мочевины, СМП и заметно повышают количество общего белка.
3. Сравнительное изучение антиоксической активности мирицетина, флавоноидов *L. meyeri* и *L. suffruticosum* показало, что последний превосходит по активности другие.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ
ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Бурцева И. В., Левинова В. Ф., Олешко Г. И. и др. Разработка методики количественного определения флавоноидов в шпоте цветков ноготков: Сб. работ 69 Итоговой научной сессии КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрального Черноземного научного центра РАМН / [И. В. Бурцева, В. Ф. Левинова, Г. И. Олешко и др.] — Курск. — 2004. — С. 251–252.
2. Власов А. П., Ащиров Р. З., Подеров В. Н. и др. Коррекция липидного обмена печени при перитоните различными лекарственными средствами. В кн.: Современные вопросы практической медицины. Тез. докл. 33-ей НПК врачей Ульяновской области. — Ульяновск, 1998. — С. 459–460.
3. Гараев Э. А. Новый источник получения лекарственных препаратов растительного происхождения / Э. А. Гараев // Азербайджанский мед. журн. — 2008. — № 1. — С. 89–91.
4. Гараев Э. А., Мовсумов И. С., Юсифова Д. Ю. Потенциальные источники получения мирацетина [Актуал. проблемы химии и природ. соед.]: матер. науч. конф. (18–19 марта 2009 г., Ташкент). — С. 287.
5. Пат. 120090188 Азербайджанская Республика. Способ получения мирацетина / Э. А. Гараев, И. С. Мовсумов. — 2009.
6. Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р., Багдатов В. Е., Топазова Е. Н. Синдром полиорганной недостаточности у больных с перитонитом / [В. А. Гологорский, Б. Р. Гельфанд, В. Е. Багдатов, Е. Н. Топазова] // Хирургия. — 1988. — № 2. — С. 73–76.
7. Каримов Ш. И., Бабаджанов Б. Д., Ташев О. Р. и др. Роль и место длительной внутриартериальной терапии при распространенном гнойном перитоните / Ш. И. Каримов, Б. Д. Бабаджанов, О. Р. Ташев и др. // Хирургия. — 2000. — № 12. — С. 17–19.
8. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
9. Мовсумов И. С., Гараев Э. А. Флавоноиды *Limonium meyeri* / И. С. Мовсумов, Э. А. Гараев // Хим. природ. соед. — 2005. — № 3. — С. 281.
10. Пат. 120070057 Азербайджанская Республика. Способ получения мирацетина / И. С. Мовсумов, Э. А. Гараев. — 2007.
11. Пат. 120070176 Азербайджанская Республика. Способ получения суммы флавоноидов / И. С. Мовсумов, Э. А. Гараев. — 2007.
12. Пафомов Г. А., Бурдыча Ф. А., Ширинова М. Н. Экспресс-метод определения крови и лимфы с помощью парамеций при экзо-эндотоксикозах / Г. А. Пафомов, Ф. А. Бурдыча, М. Н. Ширинова // Совр. мед. — 1980. — № 1. — С. 117–119.
13. Попов В. А. Перитонит. / В. А. Попов. — Л., 1985. — С. 200–230.
14. Романгищен А. Ф., Зотиков А. Г., Чаленко В. В. и др. Оптимизация непрямого электрохимической детоксикации при лечении различных эндогенных интоксикаций в синдроме полиорганной недостаточности в реаниматологической практике / [А. Ф. Романгищен, А. Г. Зотиков, В. В. Чаленко и др.] // Вестник хирургии. — 2001. — № 3. — С. 64–67.
15. Скакун Н. П., Мосейчук И. П. Сравнительная эффективность растительных флавоноидных препаратов при остром поражении печени / Н. П. Скакун, И. П. Мосейчук // Фармакол. и токсикол. — 1991. — Вып. 26. — С. 120–123.
16. Сокольская Т. А. Комплексная переработка плодов расторопши пятнистой и создание на её основе препарата «Силимар» / Т. А. Сокольская // Хим.-фармац. журн. — М., 2001. — № 9. — С. 27–30.
17. Усиков Ф. Ф. Хирургическая модель гнойного перитонита / Ф. Ф. Усиков // Хирургия. — 1984. — № 9. — С. 127–134.
18. Червяковский Е. М., Власова Т. М., Гилеп А. А. и др. Влияние флавоноидов на процессы перекисного окисления липидов, протекающих в присутствии цитохрома С // [Биологически активные вещества растений в медицине, сельском хозяйстве и других отраслях]: матер. междунар. научно-практ. конф. (Нарочанские чтения). — Минск — Нарочь, 27–30 сент. 2006. — Мн: РИВШ, 2006. — С. 212–222.
19. Movsumov I. S., Garayev E. A. Flavonoids of *Limonium suffruticosum*: Materials of the 6th Intern. Symp. Chem. Nat.l Comp. 28–29 June. — Ankara-Turkey, 2005. — P. 44.

УДК 615.322**З. Д. Ісмаїлова, Е. М. Мусаєва, Е. А. Гараєв, І. С. Мовсумов****ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МІРИЦЕТИНУ І ЙОГО ПОХІДНИХ НА АНТИТОКСИЧНУ
ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ НА МОДЕЛІ ПЕРИТОНІТУ**

Метою дослідження є порівняльне вивчення антитоксичної дії суми флавоноїдів з коренів кермека напівчагарникового — *Limonium suffruticosum* та кермека Мейєра — *Limonium meyeri* і індивідуального мірицетину. Флавоноїди для фармакологічних досліджень отримані розробленим нами методом. Дослідження проводили на 25 безпородних собаках на моделі перитоніту, створеного за методом Ф. Ф. Усикова (1984). Тварини були розділені на 5 груп. Динаміку розвитку перитоніту, а також вплив досліджуваних препаратів на перебіг перитоніту спостерігали протягом 72 годин. З цієї метою зі стегнової вени собак у інтактному стані через 6, 24, 48, 72 год брали кров і визначали токсичність за тривалістю життя парамецій (ПЖП), концентрацію загального білірубину, загального білка, сечовини, середньомолекулярних пептидів (СМП). При цьому встановлено, що за антитоксичною активністю флавоноїди з *L. suffruticosum* перевершують інші досліджувані препарати.

Ключові слова: кермек напівчагарниковий; кермек Мейєра; мірицетин; флавоноїди; антиоксиданти; гепатопротектор

UDC 615.322**Z. D. Ismailova, E. M. Musayeva, E. A. Garayev, I. S. Movsumov****THE STUDYING OF INFLUENCE OF MYRISSETIN AND ITS DERIVATIVES ON
ANTITOXIC FUNCTION OF THE LIVER ON MODEL OF THE PERITONITIS**

The purpose of the present research is comparative studying antitoxic action of the sum flavonoids from roots *Limonium suffruticosum* and *Limonium meyeri* and individual myrissetin. Flavonoids for pharmacological researches are obtained by the method developed by us. The researches have been spent on 25 non-breed dogs on model of the peritonitis created on a method of F. F. Usikova (1984). Animals have been divided into 5 groups. The dynamics of development of a peritonitis, and also the influence of investigated preparations on current of a peritonitis have been observed within 72 hours. With this purpose from a femoral vein of dogs in intact condition, in 6, 24, 48, 72 hours we took blood and defined toxicity on life expectancy paramecia, concentration of the general bilirubin, the general fiber, urea, average molecular peptids. Thus it is discovered, that on antitoxic activity of flavonoids from *L. suffruticosum* surpasses other investigated preparations.

Key words: *Limonium suffruticosum*; *Limonium meyeri*; myrissetin; flavonoids; antioxidants; hepatoprotector

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:

23.02.10