

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЛИЦИРАМА И ГЛИЦИРЕНАТА НА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

¹ Скульте И.В., ¹ Сергеева Е.О., ¹ Потапова А.А., ² Додохова М.А.

¹ *Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, Россия (357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11), e-mail: skulteiv@mail.ru*

² *ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: dodohova@mail.ru*

Алкоголизм, его распространенность и обусловленные им негативные социальные и медицинские последствия являются серьезной проблемой здравоохранения. В настоящее время среди болезней алкогольной этиологии ведущее место по смертности и инвалидизации больных занимает алкогольное поражение печени. Алкогольная интоксикация приводит к окислительному стрессу путем усиления образования свободных радикалов и разрушения антиоксидантной системы (АОС) защиты организма. Глицирам - препарат растительного происхождения, действующее вещество — монозамещённая аммониевая соль глицирризиновой кислоты, получаемой из корней солодки голой. Изучение влияния глицирама и глицирената проводилось на 48 белых крысах линии Wistar весом 200-220 г в условиях алкогольной интоксикации. Для создания этой модели крысам вводили перорально этанол из расчета бг/кг в виде 50% водного раствора. Проведённые исследования свидетельствуют, что токсическое воздействие этанола у крыс характеризуется увеличением в крови активности аланинаминотрансферазы и повышением содержания триглицеридов, холестерина, общих липидов в крови. Однократное и пятикратное введение глицирама и глицирената обусловило выраженный гиполипидемический эффект на фоне алкогольной интоксикации. При этом наблюдалось значительное снижение активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, тритерпеновые соединения, алкогольная интоксикация, триглицериды, аланинаминотрансфераза.

STUDY OF THE EFFECT OF GLYCYRAM AND GLYCERINATE ON HYPOLIPIDEMIC ACTIVITY IN ALCOHOLIC INTOXICATION IN RATS

¹ Skulte I.V., ¹ Sergeeva Y.O., ¹ Potapova A.A., ² Dodohova M.A.

¹ *Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – a branch of the State Budgetary Educational Establishment of Higher Professional Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Public Health Services of the Russian Federation, Pyatigorsk, Russia (357532, Pyatigorsk, Kalinin avenue, 11), e-mail: skulteiv@mail.ru*

² *State Budgetary Educational Establishment of Higher Professional Education "Rostov state medical University" of the Ministry of Public Health Services of the Russian Federation, Rostov-on-don, e-mail: dodohova@mail.ru*

Alcoholism, its prevalence and associated negative social and health consequences are a serious public health problem. Currently, among the diseases of alcoholic etiology leading place in mortality and disability of patients is alcoholic liver damage. Alcohol intoxication leads to oxidative stress by increased generation of free radicals and destruction of the antioxidant system (AOS) of organism protection. Glycyram - preparation plant, active ingredient is mono-substituted ammonium salt of glycyrrhizic acid extracted from the root of *Glycyrrhiza glabra*. Study of the effect of glycyram and glycerinate was conducted on 48 white rats Wistar weighing 200-220 g in terms of alcohol intoxication. To create this model, rats were administered orally with the ethanol rate of 6g/kg in a 50% aqueous solution. Studies have shown that toxic effects of ethanol in rats, characterized by increases in blood levels of alanine aminotransferase and increased levels of triglycerides, cholesterol, total lipids in the blood. Single and quintuple the introduction of glycyram and glycerinate resulted in a pronounced lowering effect on the background of alcohol intoxication. It was observed a significant decrease of alanine aminotransferase in serum.

Keywords: glycyrrhizic acid, triterpenoid compounds, alcohol intoxication, triglycerides, alaninaminotransferase.

В настоящее время накоплен обширный экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о важной роли нарушений свободно-радикальных процессов в

возникновении и развитии различных патологических состояний. Алкоголизм, его распространенность и обусловленные им негативные социальные и медицинские последствия являются серьезной проблемой здравоохранения. В настоящее время среди болезней алкогольной этиологии ведущее место по смертности и инвалидизации больных занимает алкогольное поражение печени. Воздействие алкоголя на сердечно-сосудистую систему недооценивается, хотя алкогольная миокардиодистрофия – одна из самых тяжелых форм поражения миокарда. Алкогольная интоксикация приводит к окислительному стрессу путем усиления образования свободных радикалов и разрушения антиоксидантной системы (АОС) защиты организма. Окислительный стресс ведет к повреждению мембран, нарушению жизнедеятельности клеток и их апоптотической гибели [3]. Метаболизм этанола сопровождается генерацией свободных радикалов, мишенью которых становятся, в первую очередь, мембраны митохондрий в результате подавления окислительного фосфорилирования, разобщения окисления и фосфорилирования, деэнергизации митохондриального матрикса. Основным метаболит этанола – ацетальдегид обладает выраженной способностью вступать в ковалентное взаимодействие с амино- и сульфгидрильными группами белков, образуя т.н. основания Шиффа и нарушая функционирование этих белков [3]. Даже умеренное, но регулярное потребление алкоголя влечет значительное повышение уровня триглицеридов. Гипертриглицеридемический эффект алкоголя наиболее заметен у лиц, страдающих первичной гиперлипидемией IV типа. Одновременное возрастание уровней холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и активности γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТ) является патогномичным для алкоголизма [4,6]. Хиломикронемия при хроническом алкоголизме часто обусловлена жировой инфильтрацией печени. Очевидно, что поиск лекарственных средств, обладающих гиполипидемическим действием при алкогольной интоксикации, является актуальной задачей.

Глицирам – препарат растительного происхождения, действующее вещество — монозамещённая аммониевая соль глицирризиновой кислоты, получаемой из корней солодки голой. Глицирризиновая кислота и ее агликон глицирретиновая кислота известны своей противовирусной, противоязвенной, антиаллергической, противовоспалительной, гепатопротекторной и другими видами биологической активности [5]. Установлено, что тритерпеновые соединения производные бета-амирина обладают выраженной гиполипидемической и противоатеросклеротической активностью [2].

Глицирам обладает противовоспалительным действием, связанным со стимулирующим влиянием препарата на функцию коры надпочечников, а также оказывает умеренное отхаркивающее действие. Глицирам применяется при лёгких формах

бронхиальной астмы, лёгких диэнцефалогипофизарных формах болезни Аддисона (чаще в сочетании с АКТГ — адренокортикотропным гормоном), астенических состояниях и гипотоническом синдроме различного происхождения; гипофункции коры надпочечников, развивающейся после длительного лечения глюкокортикоидами и ряде других заболеваний, когда показаны препараты коры надпочечников.

Цель – изучить влияние глицирама и глицирената на гипополидемическую активность при алкогольной интоксикации у крыс.

Материал и методы исследования

Изучение влияния глицирама и глицирената проводилось на 48 белых крысах линии Wistar весом 200-220 г в условиях алкогольной интоксикации [7]. Для создания этой модели крысам вводили перорально этанол из расчета бг/кг в виде 50% водного раствора. Одновременно опытным группам животных на фоне однократного поступления этанола перорально вводили в виде водного раствора в объёме 1мл исследуемые вещества в дозе 10 мг/кг. Животных декапитировали через 16 часов после начала опыта и проводили забор крови для биохимического анализа. В следующей серии опытов контрольным крысам вводили этанол, а опытным – этанол и исследуемые вещества в тех же дозах в течение пяти дней. На шестой день декапитировали и проводили биохимические исследования. Во время эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария ПМФИ на пищевом рационе со свободным доступом к корму и воде.

Нами проведено изучение влияния глицирама (аммонийной соли глицирризиновой кислоты) и глицирената (натриевой соли глицирретовой кислоты) в условиях этаноловой интоксикации на некоторые биохимические показатели крови. В сыворотке крови определяли следующие биохимические показатели: триглицериды (ТРГ) по методу S.P.Gottfried et all.; содержание общего холестерина, общих липидов (ОЛ), как показателей жировой дистрофии, активность аланинаминотрансферазы (АлАт) по Райтману-Франкелю, как индикатора цитолиза. Данные обрабатывали методом вариационной статистики с расчетом t-критерия Стьюдента. Результаты опытов представлены в таблице 1.

В результате проведённого исследования установлено, что однократное введение этанола крысам контрольной группы обусловило повышение содержания ТРГ в крови на 70% ($0,73 \pm 0,26$ ммоль/л против $0,43 \pm 0,01$ ммоль/л у интактных животных, $p < 0,001$), холестерина на 116% ($2,68 \pm 0,272$ ммоль/л против $1,24 \pm 0,681$ ммоль/л у интактных животных, $p < 0,001$), общих липидов на 167%. ($5,3 \pm 0,43$ ммоль/л против $2,4 \pm 0,49$ ммоль/л у интактных животных, $p < 0,001$). В отличие от этого введение глицирама на фоне однократного введения этанола вызвало задержку подъема уровня ТРГ крови на 27 % ($0,53 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,001$), холестерина – на 46% ($1,43 \pm 0,362$ ммоль/л, $p < 0,001$), общих липидов – на 45%

($2,9 \pm 0,34$ ммоль/л, $p < 0,001$). Такие же изменения отмечены и в случае применения глицирената на фоне этанольной интоксикации организма: снижение уровня ТРГ на 22 % ($0,57 \pm 0,04$, $p < 0,001$), холестерина – на 42% ($1,55 \pm 0,164$, $p < 0,001$), общих липидов – на 43% ($3,0 \pm 0,35$, $p < 0,001$)

При этом не наблюдалось достоверных изменений активности аланинаминотрансферазы крови.

Таблица 1

Изучение влияния глицирама и глицирената на содержание показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс в условиях однократного введения этанола

Группы животных и количество	Показатели		
	ОЛ крови, г/л	Холестерин, ммоль/л	ТРГ крови, ммоль/л
n=6			
1. Интактные	$2,4 \pm 0,49$	$1,24 \pm 0,681$	$0,43 \pm 0,01$
2. Контрольные (введение этанола)	$5,3 \pm 0,43$ $P_{И} < 0,001; +167\%$	$2,68 \pm 0,272$ $P_{И} < 0,01; +116\%$	$0,73 \pm 0,26$ $P_{И} < 0,001 +70\%$
3. Опытные (введение глицирама и этанола)	$2,9 \pm 0,34$ $P_{К} < 0,01; -45\%$ $P_{И} > 0,1$	$1,43 \pm 0,362$ $P_{К} < 0,001; -46\%$ $P_{И} > 0,1$	$0,53 \pm 0,04$ $P_{К} < 0,001 -27\%$ $P_{И} > 0,1$
4. Опытные (введение глицирената и этанола)	$3,0 \pm 0,35$ $P_{К} < 0,01; -43\%$ $P_{И} > 0,1$	$1,55 \pm 0,164$ $P_{К} < 0,001; -42\%$ $P_{И} > 0,1$	$0,57 \pm 0,04$ $P_{К} < 0,001 -22\%$ $P_{И} > 0,1$
Примечание: n – число наблюдений, $P_{И}$ - показатель достоверного различия по отношению к интактным животным; $P_{К}$ - показатель достоверного различия по отношению к контрольным животным.			

В контрольных опытах пятидневное пероральное введение крысам этанола обусловило повышение активности АлАт на 107,1% ($1,45 \pm 0,09$ мккат/л против $0,70 \pm 0,04$ мк кат/л у интактных крыс, $p < 0,001$).

В отличие от этого пероральное введение глицирама в дозе 10 мг/кг в 1 мл водного раствора на фоне перорального введения этанола в дозе 6г/кг в виде 50% водного раствора вызвало, по сравнению с контрольными опытами, снижение активности АлАт на 35,2 % ($0,94 \pm 0,07$ мккат/л против $1,45 \pm 0,09$ мк кат/л в контроле, $p < 0,001$). Еще более значительный эффект наблюдался при введении глицирената в дозе 10 мг/кг. Снижение активности АлАт достигало 44,1% ($0,81 \pm 0,06$ мк кат/л против $1,45 \pm 0,09$ мк кат/л в контроле, $p < 0,001$) (таблица 2).

Таблица 2

Изучение влияния глицирама и глицирената на содержание аланинаминотрансферазы сыворотки крови крыс в условиях пятикратного введения этанола

Группы животных	Аланинаминотрансфераза в мккат/л			
	n	M ± m	t	p
1. Интактные	6	0,70 ± 0,04		
2. Контрольные (введение этанола)	6	1,45 ± 0,09	t ₁ =7,5	p ₁ < 0,001
3. Опытные (введение глицирама и этанола)	6	0,94 ± 0,07	t ₂ =5,01	p ₂ < 0,001
4. Опытные (введение глицирената и этанола)	6	0,81 ± 0,06	t ₂ =5,93	p ₂ < 0,001

Примечание: n – число наблюдений, t₁ - показатель существенной разницы по отношению к интактным животным; t₂ - показатель существенной разницы – по отношению к контрольным животным; p₁- показатель достоверного различия по отношению интактным животным; p₂- показатель достоверного различия по отношению к контрольным животным.

В группе контрольных животных пятидневное введение этанола обусловило значительное увеличение ТРГ крови на 136,0 % (1,06 ± 0,06 ммоль/л против 0,45 ± 0,04 ммоль/л у интактных животных), холестерина – на 106% (3,05 ± 0,238 ммоль/л) и общих липидов – 113%. (4,9 ± 0,43 ммоль/л) Под влиянием введения глицирама у опытных животных имело место снижение ТРГ на 26 % (0,78 ± 0,06 ммоль/л против 1,06 ± 0,6 ммоль/л в контроле, p < 0,001), большее снижение наблюдалось для показателей холестерина (-50% по сравнению с контролем) и общие липиды (-45% по сравнению с контролем). Введение глицирената в группе опытных животных обусловило еще более значительное снижение содержания ТРГ в крови на 40 % (0,64 ± 0,04 ммоль/л против 1,06 ± 0,05 ммоль/л у контрольных животных, p < 0,001). Содержание холестерина уменьшилось на 45%, общих липидов – на 41%. При этом достоверных отличий между животными, получавшими исследуемые соединения в изучаемых показателях не было (таблица 3).

Таблица 3

Изучение влияния глицирама и глицирената на содержание показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс в условиях пятикратного введения этанола

Группы животных и количество	Показатели		
	ОЛ крови, г/л	Холестерин, ммоль/л	ТРГ крови, ммоль/л
n=6			
1. Интактные	2,3 ± 0,32	1,48 ± 0,636	0,45 ± 0,04

2.Контрольные(введение этанола)	4,9±0,43 Р _и <0,001;+113%	3,05±0,238 Р _и <0,01;+106%	1,06 ± 0,06 Р _и <0,001 +136%
3. Опытные (введение глицирама и этанола)	2,7±0,64 Р _к <0,01; -45% Р _и >0,1	1,54±0,366 Р _к <0,001; -50% Р _и >0,1	0,78 ± 0,06 Р _к <0,001 -26%
4. Опытные (введение глицерината и этанола)	2,9±0,45 Р _к <0,01; -41% Р _и >0,1	1,68±0,239 Р _к <0,001; -45% Р _и >0,1	0,64 ± 0,04 Р _к <0,001 -40%
Примечание: n – число наблюдений, Р _и - показатель достоверного различия по отношению к интактным животным; Р _к - показатель достоверного различия по отношению к контрольным животным.			

Заключение

Проведённые исследования свидетельствуют, что токсическое воздействие этанола у крыс, характеризуется увеличением в крови активности аланинаминотрансферазы и повышением содержания триглицеридов, холестерина и общих липидов в крови. Однократное и пятикратное введение глицирама и глицерината обусловило выраженный гиполипидемический эффект на фоне алкогольной интоксикации. При этом наблюдалось значительное снижение активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови.

Список литературы

1. Аллекрад Хафиз. Регуляция свободнорадикального гомеостаза при хронической алкогольной интоксикации у крыс : Автореферат дис. канд. биол. наук. – Воронеж, 2012. – 24 с.
2. Гиполипидемическое действие веществ природного происхождения / Ю.К. Василенко, И.В. Скульте, И.В., Духанина и др. // Фармация. – 2013. – №5. – С. 44-48.
3. Жукова, О.Ю. Влияние острой алкогольной интоксикации на хемилюминесценцию митохондрий печени при экспериментальном сахарном диабете / О.Ю. Жукова, В.Е. Высокогорский // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10. – С. 54-56.
4. Изучение гиполипидемического действия экстракта лука медвежьего (черемши) (*Allium Ursinum* L.) / К.С. Айрапетова, Е.О. Сергеева, Е.В. Компанцева и др. // Известия Самарского научного центра российской академии наук. – 2011. – Т.13, №1(4). – С. 758-760.
5. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине / Г.А. Толстикова и др. – Новосибирск: 2007. – 130 с.

6. Сравнительная оценка гепатозащитной активности флавоноидов при курсовой алкоголизации у крыс / Е.О. Сергеева, Е.Г. Доркина, Л.А. Саджая и др. // Фармация и фармакология. – 2014. – № 5. – С. 29-35.

7. Титов В.Н. О патогенезе гиперлиппротеидемии у крыс после введения этанола // Вопросы мед. химии. – 1978. – Т.24. – №2. – С. 244-252.

Рецензенты:

Погорельый В.Е., д.б.н., профессор, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград;

Компанцев В.А., д.фарм.н., профессор, профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.