

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РИБОКСИНА И ГЛИЦИРАМА

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

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, e-mail: maklea@yandex.ru;

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

В опытах на 24 здоровых белых беспородных крысах массой 180-200 г установлена способность глицирама статистически достоверно и почти в равной степени с рибоксином изменять в тканях при курсовом тридцатидневном пероральном введении уровень метаболических показателей. Под влиянием глицирама в сыворотке крови содержание холестерина понизилось на 20% ($p < 0,05$). В опытах с рибоксином гипохолестеринемический эффект оказался статистически недостоверным. Аналогичное действие глицирам и рибоксин оказали и на уровень глюкозы в сыворотке крови: под влиянием глицирама содержание глюкозы снизилось на 21% ($p < 0,05$), тогда как снижение глюкозы в опытах с рибоксином было статистически недостоверным. Содержание общего белка в сыворотке крови в опытах с глицирамом увеличилось на 28% ($p < 0,01$), а введение рибоксина обусловило его увеличение на 32% ($p < 0,001$). Содержание гликогена в печени в опытах с глицирамом увеличилось на 29,5% ($p < 0,01$), а в опытах с рибоксином – на 18,2% ($p < 0,05$). В печени наблюдался рост содержания общего белка и нуклеиновых кислот: в опытах с глицирамом соответственно на 17% ($p < 0,05$) и на 20% ($p < 0,05$), а в опытах с рибоксином – на 22% ($p < 0,01$) и на 38,8% ($p < 0,001$).

Ключевые слова: глицирам, рибоксин, метаболические свойства.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF METABOLIC PROPERTIES OF RIBOXINUM AND GLYCYRRAMUM

Vasilenko Ju.K.¹, Skulte I.V.¹, Sergeeva E.O.¹, Potapova A.A.¹, Dodohova M.A.²

¹Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – a branch of the Federal State Educational Institution of Higher Education “The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation”, Pyatigorsk, e-mail: maklea@yandex.ru;

²Federal State Budget Educational Establishment of Higher Education «Rostov-on-Don State Medical University» of Health Service Ministry of Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: dodohova@mail.ru

In experiments on 24 healthy white outbred rats weighing 180-200 g, the ability of Glycyrram to be statistically significantly and almost equally with Riboxin was altered in tissues with a course of thirty days' oral administration of metabolic rates. Under the influence of Glycyrram in the serum, the cholesterol content decreased by 20% ($p < 0.05$). In experiments with Riboxin, the hypocholesterolemic effect was statistically unreliable. Similar effects Glycyrram and Riboxin had on the serum glucose level: under the influence of Glycyrram, the glucose content decreased by 21% ($p < 0.05$), while the decrease in glucose in experiments with Riboxin was statistically unreliable. The content of total protein in serum in experiments with Glycyrram increased by 28% ($p < 0.01$), and the introduction of Riboxin caused its increase by 32% ($p < 0.001$). The glycogen content in the liver in experiments with Glycyrram increased by 29.5% ($p < 0.01$), and in experiments with Riboxin - by 18.2% ($p < 0.05$). In the liver, the content of total protein and nucleic acids increased: in the experiments with Glycyrram, respectively, by 17% ($p < 0.05$) and by 20% ($p < 0.05$), and in experiments with Riboxin - by 22% ($p < 0.01$) and by 38.8% ($p < 0.001$).

Keywords: Glycyrram, Riboxin, metabolic properties.

Метаболические средства занимают существенное место в арсенале современных лекарственных препаратов. Отличаясь разным химическим составом, они могут не только нормализовать нарушенные процессы жизнедеятельности, но и значительно повысить устойчивость организма к возможным дополнительным нагрузкам и стрессовым воздействиям. Наиболее известным представителем метаболических средств является

рибоксин, отличающийся способностью стимулировать активность ряда ферментов цикла Кребса, синтез нуклеотидов, оказывать положительное влияние на обменные процессы в миокарде, улучшать коронарное кровообращение [1]. Занимаясь изучением биологической активности фитоизвлечений, мы обратили внимание на биохимическую активность извлечений из корней солодки голой и препарата, полученного на их основе – глицирама, отнесенного согласно М.Д. Машковскому [1] к группе отхаркивающих средств. Глицирам является монозамещенной аммониевой солью глицирризиновой кислоты, которая наряду с различными препаратами из солодки характеризуется, равно как и рибоксин, разносторонней биологической активностью включая противовоспалительное, противоопухолевое, противовирусное, противоязвенное, антиаллергическое, антитоксическое, антисклеротическое действие, а также проявляет гепатопротекторную активность [2-8]. Кроме того, производные глицирризиновой кислоты не оказывают эмбриотоксического, мутагенного и тератогенного действия [9; 10]. Все это дает основание для изучения возможности более широкого использования глицирама в качестве лечебного средства.

Целью настоящих экспериментальных исследований явилась сравнительная оценка метаболических свойств рибоксина и глицирама.

Материалы и методы

Изучение действия препаратов глицирама и рибоксина проводилось на 24 белых беспородных крысах весом 180-200 г. Животные получены из питомника ПМФИ, прошли двухнедельный карантин и содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении. Во время эксперимента животные содержались в контролируемых условиях: температура окружающего воздуха $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, относительная влажность $65\pm 5\%$. Для размещения животных применялись макролоновые клетки Т-3 оборудованные стальными решетчатыми крышками, с кормовым углублением. В качестве подстилочного материала применяли контактные автоклавированные древесные опилки нехвойных пород древесины. Животные содержались на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к корму (Полнорационный комбикорм рецепт ПК-120 для содержания лабораторных животных, ГОСТ Р 50258-92) и воде. Подстил, клетки и аксессуары, поилки для питья менялись еженедельно. После карантина животные распределялись по трем группам:

1. Интактные животные.
2. Опытные животные, получавшие в течение 30 дней перорально суспензию из измельченных таблеток глицирама в дозе 10 мг/кг.
3. Опытные животные, получавшие в течение 30 дней перорально суспензию из измельченных таблеток рибоксина в дозе 15 мг/ кг.

В выборе доз препаратов исходили из рекомендуемых лечебных доз [1].

Через 30 дней все группы животных подвергались декапитации под эфирным рауш-наркозом. В качестве исследуемого материала использовали сыворотку крови и гомогенат печени. Определяли общепринятыми методами [11] следующие биохимические показатели: в сыворотке крови холестерин, глюкозу, общий белок, в гомогенатах печени – гликоген, общий белок, нуклеиновые кислоты.

Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики с определением показателей t и p , рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартную ошибку (m). Расчет и статистическая обработка экспериментальных данных выполнялись с использованием программ Statistica 6.0, Microsoft Office Excel 2007.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе опытных животных пероральное введение глицирама обусловило снижение содержания холестерина в сыворотке крови на 20,0% ($p < 0,05$) против показателя у интактных крыс (таблица 1). Введение рибоксина вызвало, по сравнению с интактной группой животных, снижение холестерина лишь на 3,1% ($p > 0,5$). Гипохолестеринемический эффект опытной группы с глицирамом превосходил действие опытной группы с рибоксином на 17,4% ($p < 0,05$).

Таблица 1

Влияние глицирама и рибоксина на содержание холестерина в сыворотке крови здоровых крыс

Группы животных	Холестерин, ммоль/л			
	n	$M \pm m$	t, p	% изменения
1. Интактные	8	$1,95 \pm 0,11$		
2. Опытные (получавшие глицирам)	8	$1,56 \pm 0,096$	$t_1=3,27$ $p_1 < 0,05$ $t_2=2,98$ $p_2 < 0,05$	-20,0%
3. Опытные (получавшие рибоксин)	8	$1,89 \pm 0,085$	$t_1=0,43$ $p_1 > 0,5$	-3,1%

Примечания:

n – число наблюдений,

t_1 - показатель существенности разницы по отношению к интактным животным,

t_2 - показатель существенности разницы по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин,

p_1 - показатель достоверности различия по отношению к интактным животным,

p_2 - показатель достоверности различия по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин.

Под влиянием введения глицирама у опытных крыс наблюдалось, по сравнению с интактными животными, снижение содержания глюкозы в сыворотке крови на 21,0% ($p < 0,05$) (таблица 2). Введение рибоксина в группе опытных животных вызвало снижение

глюкозы на 10,3% ($p < 0,5$) против показателя у интактных крыс и достоверно не отличалось от величин опытов с глицирамом ($p < 0,5$).

Таблица 2

Влияние глицирама и рибоксина на содержание глюкозы
в сыворотке крови здоровых крыс

Группы животных	Глюкоза, ммоль/л			
	n	M ± m	t, p	% изменения
1. Интактные	8	5,8 ± 0,24		
2. Опытные (получавшие глицирам)	8	4,6 ± 0,42	t ₁ =2,5 p ₁ < 0,05 t ₂ =0,67 p ₂ < 0,5	-21,0%
3. Опытные (получавшие рибоксин)	8	5,2 ± 0,71	t ₁ =0,80 p ₁ < 0,5	-10,3%

Примечания:

n – число наблюдений,

*t*₁ - показатель существенности разницы по отношению к интактным животным,

*t*₂ - показатель существенности разницы по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин,

*p*₁ - показатель достоверности различия по отношению к интактным животным,

*p*₂ - показатель достоверности различия по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин.

Содержание общего белка в сыворотке крови под влиянием глицирама в группе опытных животных увеличилось на 28,0% ($p < 0,01$) против показателя у интактных животных (таблица 3).

Таблица 3

Влияние глицирама и рибоксина на содержание общего белка в сыворотке крови
здоровых крыс

Группы животных	Общий белок, мг/кг			
	n	M ± m	t, p	% изменения
1. Интактные	8	73 ± 1,4		
2. Опытные (получавшие глицирам)	8	93 ± 5,2	t ₁ =3,77 p ₁ < 0,01 t ₂ =0,48 p ₂ > 0,5	+28,0%
3. Опытные (получавшие рибоксин)	8	96 ± 3,3	t ₁ =6,42 p ₁ < 0,001	+32,0%

Примечания:

n – число наблюдений,

*t*₁ - показатель существенности разницы по отношению к интактным животным,

*t*₂ - показатель существенности разницы по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин,

*p*₁ - показатель достоверности различия по отношению к интактным животным,

*p*₂ - показатель достоверности различия по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин.

Введение рибоксина обусловило в опытной группе животных увеличение содержания общего белка в сыворотке крови на 32,0% ($p < 0,001$) против показателя у интактных животных. Достоверного различия в опытных группах животных не наблюдалось ($p > 0,5$).

В группе опытных животных введение глицирама вызвало увеличение гликогена в печени на 29,5% ($p < 0,01$) против показателя у интактных животных (таблица 4). Под влиянием введения рибоксина у опытных животных имело место увеличение гликогена, по сравнению с интактными животными, на 18,2% ($p < 0,05$).

Таблица 4

Влияние глицирама и рибоксина на содержание гликогена печени здоровых крыс

Группы животных	Гликоген, г/кг			
	n	$M \pm m$	t, p	% изменения
1. Интактные	8	13,2± 0,52		
2. Опытные (получавшие глицирам)	8	17,1± 0,82	$t_1=4,02$ $p_1 < 0,01$ $t_2=1,54$ $p_2 < 0,5$	+29,5%
3. Опытные (получавшие рибоксин)	8	15,6± 0,92	$t_1=2,28$ $p_1 < 0,5$	+18,2%

Примечания:

n – число наблюдений,

t₁ - показатель существенности разницы по отношению к интактным животным,

t₂ - показатель существенности разницы по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин,

p₁ - показатель достоверности различия по отношению к интактным животным,

p₂ - показатель достоверности различия по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин.

Таким образом, увеличение гликогена в печени под влиянием глицирама было несколько выше - 9,6%, ($p < 0,5$), чем рибоксина, но различие оказалось статистически не достоверным.

Под влиянием введения глицирама у опытных животных имело место увеличение содержания общего белка в печени на 17,0% ($p < 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5

Влияние глицирама и рибоксина на содержание общего белка в печени здоровых крыс

Группы животных	Общий белок, мг/кг			
	n	$M \pm m$	t, p	% изменения
1. Интактные	8	290 ± 14		
2. Опытные (получавшие глицирам)	8	340 ± 12	$t_1=2,70$ $p_1 < 0,05$ $t_2=1,04$ $p_2 < 0,5$	+17,0%

3. Опытные (получавшие рибоксин)	8	361 ± 15	t ₁ =3,4 p ₁ < 0,01	+22,0%
----------------------------------	---	----------	---	--------

Примечания:

n – число наблюдений,

t₁ - показатель существенности разницы по отношению к интактным животным,

t₂ - показатель существенности разницы по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин,

p₁ - показатель достоверности различия по отношению к интактным животным,

p₂ - показатель достоверности различия по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин.

Введение рибоксина вызвало несколько более заметное увеличение общего белка на 22,0% (p<0,01). Однако разница между опытными группами глицирама и рибоксина оказалась статистически недостоверной (p<0,5).

В группе животных в результате приема глицирама наблюдалось увеличение нуклеиновых кислот в гомогенате печени на 20,0% (p<0,05) по сравнению с интактными животными (таблица 6).

Таблица 6

Влияние глицирама и рибоксина на содержание нуклеиновых кислот в печени здоровых крыс

Группы животных	Нуклеиновые кислоты, мг/кг			
	n	M ± m	t, p	% изменения
1. Интактные	8	49 ± 2,2		
2. Опытные (получавшие глицирам)	8	59 ± 2,7	t ₁ =2,87 p ₁ <0,05 t ₂ =1,81 p ₂ < 0,5	+20,0%
3. Опытные (получавшие рибоксин)	8	68 ± 4,1	t ₂ =3,98 p ₂ <0,001	+38,8%

Примечания:

n – число наблюдений,

t₁ - показатель существенности разницы по отношению к интактным животным,

t₂ - показатель существенности разницы по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин,

p₁ - показатель достоверности различия по отношению к интактным животным,

p₂ - показатель достоверности различия по отношению к опытным животным, получавшим рибоксин.

Введение рибоксина у опытных крыс обусловило значительное повышение нуклеиновых кислот печени, по сравнению с интактными животными, на 38,8% (p<0,001), однако достоверного различия в опытных группах животных, получавших глицирам и рибоксин, не наблюдалось.

Заключение

Проведенные эксперименты показали высокую метаболическую активность глицирама - способность изменять в тканях при курсовом применении уровень холестерина, глюкозы, общего белка, гликогена, нуклеиновых кислот. Увеличение под влиянием

глицирама и рибоксина в печени общего белка и гликогена с одновременным ростом количества нуклеиновых кислот свидетельствует, по-видимому, о способности этих веществ активировать анаболические процессы с вовлечением генетического аппарата клеток. Отсутствие статистической достоверности между эффективностью этих веществ позволяет говорить о подобном рибоксину действию глицирама и дает основание охарактеризовать глицирам как метаболическое средство, способное повышать устойчивость здорового организма к возможным дополнительным неблагоприятным воздействиям.

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
2. Василенко Ю.К. Гиполипидемическое действие веществ природного происхождения // Фармация. - 2013. - № 5. – С. 44-48.
3. Исследование гепатозащитных свойств препарата фосфоглив, содержащего фосфатидилхолин из семян подсолнечника и глицерризиновую кислоту, на модели цирроза печени крыс / О.В. Подобед, Л.М. Федорова, О.Ю. Абакумова и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1997. - Т. 124, № 9. - С. 311-314.
4. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине / Г.А. Толстиков, Л.А. Балтина, В.П. Гранкина и др. - Новосибирск, 2007. - 130 с.
5. Солодка. Неиспользуемые возможности здравоохранения России / Г.А. Толстиков, Э.Э. Шульц, Л.А. Балтина и др. // Химия в интересах устойчив. развития. - 1997. - Т. 5. - № 1. - С. 57-73.
6. Hepatoprotective constituents in plants 14. Effects of soyasapogenol B, sophoradiol, and their glucuronides on the cytotoxicity of tert-butyl hydroperoxide to HepG2 cells / J. Kinjo, T. Hirakawa, R. Tsuchihashi et al. // Biol. Pharm. Bull. - 2003. - Vol. 26, N 9. - P. 1357-1360.
7. Gastrointestinal absorption characteristics of glycyrrhizin from glycyrrhiza extract / Z. Wang, M. Nishioka, Y. Kurosaki et al. // Biol. Pharm. Bull. - 1995. - Vol. 18, N 9. - P. 1238-1241.
8. Antidiabetic effect of glycyrrhizin in genetically diabetic KK-Ay mice / H. Takii, T. Kometani, T. Nishimura et al. // Biol. Pharm. Bull. - 2001. - Vol. 24, N 5. - P. 484-487.
9. Биологическая активность и фармакологические свойства препаратов из корня солодки / Р.Ж. Орманова, Р.К. Пернебекова, Л.Н. Орманова и др. // Вестник КазНУ. Серия биологическая. - 2013. - № 2 (58). – С. 147-151.
10. Глицерризиновая кислота в лечении заболеваний печени // Рациональная фармакотерапия. - 2015. - № 2. – С. 49-54.

11. Колб В.Г. Справочник по клинической биохимии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 366 с.