

ГЛИКОГЕНСБЕРЕГАЮЩИЕ СВОЙСТВА СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК ФАКТОР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ
ОТ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ CCL₄ В УСЛОВИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ
ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

И.Г. ПЕЧЕНКИНА*, С.В. КОЗИН*, Д.В. БУЛАНОВ**

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Трубецкая улица, дом 8, строение 2,
г. Москва, Россия, 119048

**Европейский медицинский центр, Спиридоньевский пер, дом 5, г. Москва, Россия, 123104

Аннотация. Изучено лечебно-профилактическое применение препаратов женьшеня и элеутерококка при подострой интоксикации мышей четыреххлористым углеродом в условиях интенсивной физической нагрузки. Обнаружена способность этих препаратов уменьшать CCL₄-индуцированное снижение работоспособности по показателю продолжительности плавания мышей с 7% грузом. В данном исследовании защитное действие в отношении физической выносливости в большей степени проявили препараты элеутерококка и женьшеня, чем препарат сравнения, карсил. Для оценки содержания гликогена в ткани печени было проведено гистохимическое исследование по ШИК-реакции. Зоны дегликогенизации имеют на микрофотографиях бледно-розовое окрашивание, в отличие от гепатоцитов с нормальным содержанием гликогена, имеющих ярко-малиновое окрашивание, которое тем интенсивнее, чем большее количество гликогена содержится в гепатоците. Во всех группах экспериментальных животных, получавших CCL₄, происходит неравномерная утрата гликогена гепатоцитами, что коррелирует с данными о механизме гепатотоксического действия четыреххлористого углерода. Выявлено достоверное гликоген-сберегающее действие изучаемых фитоадаптогенов в данных экспериментальных условиях. Этот эффект может быть связан с гепатопротекторным действием препаратов, а также с выявленной ранее способностью фитоадаптогенов оптимизировать биоэнергетические процессы при физической нагрузке.

Ключевые слова: фитоадаптогены, печень, четыреххлористый углерод, физическая нагрузка, мыши, PAS-реакция.

THE EFFECTS OF HERBAL DRUGS ON THE EXTENSION OF GLYCOGEN AS A FACTOR OF
NON-SPECIFIC PROTECTION AGAINST CCL₄ HEPATOTOXICITY IN CONDITIONS
OF INTENSE PHYSICAL ACTIVITY

I.G. PECHENKINA*, S.V. KOZIN*, D.V. BULANOV**

*Medical University First MGMU them. IM Sechenov Russian Ministry of Health, Trubetskaya Street, Building
8, Building 2, Moscow, Russia, 119048

**European Medical Center, Spiridonievsky Lane, Building 5, Moscow, Russia, 123104

Abstract. The medical-preventive administration of ginseng and eleutherococcus was studied on subacute carbon tetrachloride-induced mice liver injury under exhaustive physical activity. The ability of these drugs to reduce CCL₄-induced decrease in health expectancy indicator of swimming mice with 7% of the cargo was identified. In this study eleutherococcus and ginseng mostly showed protective effect against a physical endurance than the comparison drug, karsil. To assess the content of glycogen in the liver tissue was carried out histo-chemical study by PAS-reaction. The ranges of reduced glycogen have pale pink color on micrographs, unlike hepatocytes with normal glycogen having deeply stained reddish color that the more intensively, the greater the amount of glycogen contained in the hepatocyte. In all groups of experimental animals treated with CCL₄, is uneven loss of glycogen by hepatocytes, which correlates with the data on the mechanism of hepatotoxicity of carbon tetrachloride. There was a significant effect of the phytoadaptogens of the distribution of glycogen under these experimental conditions. This effect may be related to the hepato-protective effect of the drugs, as well as the previously identified ability phyto-adaptogens optimize bioenergetic processes during physical exercises.

Key words: phyto-adaptogens, liver, carbon tetrachloride, exhaustive physical activity, mice, PAS reaction.

В последнее время в связи со стремительно увеличивающимися ритмом жизни, психоэмоциональными и физическими нагрузками возникла потребность использования лекарственных средств практиче-

Библиографическая ссылка:

Печенкина И.Г., Козин С.В., Буланов Д.В. Гликогенсберегающие свойства средств растительного происхождения как фактор неспецифической защиты от гепатотоксического поражения CCL₄ в условиях интенсивной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-104. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4967.pdf> (дата обращения: 13.11.2014).

ски здоровыми людьми с целью повышения качества жизни [1, 4].

Одним из способов решения данной задачи является применение ряда неспецифических фармакологических средств, повышающих резистентность и адаптационные возможности организма, названных Н.В. Лазаревым, адаптогенами [3]. Среди них особое внимание стоит уделить препаратам растительного происхождения – фитоадаптогенам.

Основными преимуществами этой группы препаратов являются низкая токсичность и высокая безопасность даже при длительном систематическом применении, возможность их превентивного использования.

В многочисленных исследованиях было доказано, что фитоадаптогены повышают физическую выносливость и работоспособность, не истощая при этом энергетические ресурсы организма, а также ускоряют восстановительные процессы после физической нагрузки, т.е. обладают актопротекторными свойствами [2].

Также была доказана высокая протекторная активность фитоадаптогенов при интоксикации ядами, обладающими различным патогенезом [2, 6].

В данной экспериментальной работе в качестве объектов исследования были выбраны классические фитоадаптогены (элеутерококк и женьшень), протекторные свойства которых были ранее доказаны, в том числе и гликогенсберегающее действие. Однако эксперименты проводились в условиях воздействия только одного экстремального фактора. Нам же представилось интересным изучение протекторного действия фитоадаптогенов при сочетанном воздействии токсического поражения печени четыреххлористым углеродом на фоне интенсивной физической нагрузки.

Методика исследования. Эксперименты проведены на белых беспородных мышках-самцах массой 20-25 гр. Было сформировано 7 опытных групп по 12 животных (табл. 1).

Таблица 1

Схема проведения экспериментального исследования

№ группы/ название	количество животных	введение экстракта элеутерококка, 2,5 мл/кг с 1-5 неделю	введение экстракта женьшеня, 2,5 мл/кг с 1-5 неделю	введение карсила, 100 мг/кг с 1-5 неделю	введение 10% раствора ССL ₄ , 30 мл/кгс 3-5 неделю	физическая нагрузка (плавание) с 1-5 неделю
1.Интакт ⁰	12					
2.Интакт	12					+
3.Контроль ⁰	12				2р/неделю	
4.Контроль	12				2р/неделю	+
5.Опыт1	12	ежедневно			2р/неделю	+
6.Опыт2	12		ежедневно		2р/неделю	+
7.Опыт3	12			ежедневно	2р/неделю	+

Экспериментальные животные опытных групп внутрижелудочно получали dealкоголизованные экстракты элеутерококка и женьшеня в виде водной взвеси в дозах по 2,5 мл/кг и препарат сравнения – карсил в дозе 100 мг/кг ежедневно в течение двух недель перед началом интоксикации, а также в течение последующих трех недель на фоне введения ССL₄. Гепатотоксин (в виде 10% раствора ССL₄ на оливковом масле) вводили животным внутрижелудочно в дозе 30 мл/кг (в пересчете на масляный раствор) 2 раза в неделю в течение трех недель (6 введений). Методика подострого поражения печени ССL₄ была разработана нами на основе методики, рекомендованной руководством по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ [5].

Интактные группы животных (Интакт и Интакт⁰) получали внутрижелудочно эквивалентные объемы воды и оливкового масла вместо исследуемых препаратов и токсина соответственно, контрольные группы (Контроль и Контроль⁰) – воду и масляный раствор ССL₄. На фоне введения препаратов и токсина все группы экспериментальных животных, за исключением групп Интакт⁰ и Контроль⁰, подвергались еженедельному плаванию до полного утомления с грузом 7% от массы тела животного в бассейне с температурой воды 27-28°С. Критерием прекращения эксперимента являлось погружение животного на дно цилиндра.

В ходе эксперимента фиксировалась продолжительность плавания в минутах. В дальнейшем рассчитывалось отношение продолжительности плавания за каждую неделю к продолжительности предварительного плавания животных перед началом приема лекарственных препаратов и токсина (табл. 2).

Библиографическая ссылка:

Печенкина И.Г., Козин С.В., Буланов Д.В. Гликогенсберегающие свойства средств растительного происхождения как фактор неспецифической защиты от гепатотоксического поражения ССL₄ в условиях интенсивной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-104. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4967.pdf> (дата обращения: 13.11.2014).

На 36-е сутки от начала опыта мышей выводили из эксперимента и забирали ткани печени для проведения гистохимического исследования.

В качестве критерия функциональной сохранности печени и интенсивности протекания биоэнергетических процессов использовалась оценка содержания гликогена в ткани печени, которая проводилась по ШИК-реакции [6].

Результаты и их обсуждение. В ходе экспериментального изучения влияние препаратов элеутерококка и женьшеня на состояние физической выносливости у мышей на фоне подострой интоксикации тетрахлорметаном было выявлено, что уже начиная с 1й недели эксперимента опытные группы мышей, получавшие исследуемые препараты (элеутерококк и женьшень), в отличие от препарата сравнения, показали достоверное ($p < 0,05$) увеличение продолжительности плавания по сравнению с интактной группой, продемонстрировав хорошо изученное ранее актопротекторное действие [2,4]. Ко 2й неделе этот эффект был наиболее выраженным ($134,1 \pm 6,0\%$ и $139,6 \pm 7,0$, для элеутерококка и женьшеня соответственно) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние препаратов элеутерококка и женьшеня на физическую выносливость мышей при подострой интоксикации CCl_4 .

Время от начала эксперимента, нед.	Физическая выносливость в % от исходного значения, $M \pm m$, $n=12$				
	Интакт	Контроль	Карсил	Элеутерококк	Женьшень
1	109,0±3,1	108,6±4,0	108,7±6,2	120,7±5,0*	122,1±6,2*
2	88,4±4,2	84,9±5,0	90,1±7,9	134,1±6,0*	139,6±7,0*
3	75,6±6,0	33,5±6,2*	60,4±8,6**	74,5±7,0**	82,3±7,7**
4	83,6±7,1	38,0±7,1*	78,8±8,7**	112,7±7,5***	118,3±8,5***
5	93,4±8,9	29,7±7,0*	63,3±6,1*,**	75,9±8,7**	83,5±8,6**

Примечание: * – достоверное отличие от группы интакт ($p \leq 0,05$); ** – достоверное отличие от группы контроль ($p \leq 0,05$); жирным шрифтом выделены результаты, полученные на фоне введения CCl_4 .

Курсовое введение исследуемых фитоадаптогенов полностью предупреждало CCl_4 – индуцированное снижение физической работоспособности. Более того, после 2й недели введения гепатотоксина было зафиксировано достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение продолжительности плавания по сравнению с интактом ($112,7 \pm 7,5\%$ и $118,3 \pm 8,5\%$ для элеутерококка и женьшеня соответственно). И хотя эти показатели к концу периода затравки значительно снижались до $75,9 \pm 8,7\%$ для элеутерококка и $83,5 \pm 8,6\%$ для женьшеня, они не имели статистически значимых различий с интактом.

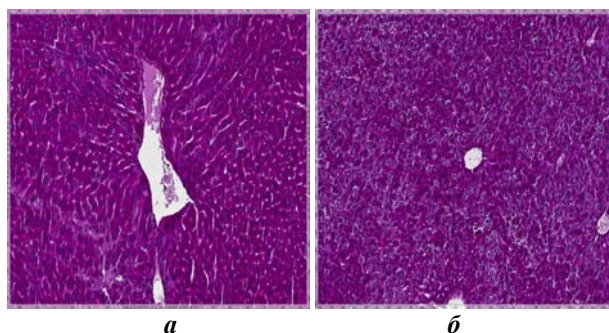


Рис. 1. Гистоморфологическая картина печени интактных животных, а – не получавших ФН (группа «Интакт^о»); б – получавших ФН (группа «Интакт»); (ШИК-реакция); $\times 400$

Гистохимическое изучение содержания гликогена в печени мышей выявило достоверные отличия между экспериментальными группами животных (рис. 1а,б, 2 а,б, 3 а,б, 4а,б). Во всех опытных группах, получавших CCl_4 , отмечается неравномерная утрата гликогена гепатоцитами, преимущественно в центральной зоне печеночной дольки, что коррелирует с данными о механизме гепатотоксического действия четыреххлористого углерода [7]. Зоны дегликогенизации имеют на микрофотографиях бледно-розовое окрасивание, в отличие от гепатоцитов с нормальным содержанием гликогена, имеющих ярко-малиновое

Библиографическая ссылка:

Печенкина И.Г., Козин С.В., Буланов Д.В. Гликогенсберегающие свойства средств растительного происхождения как фактор неспецифической защиты от гепатотоксического поражения CCl_4 в условиях интенсивной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-104. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4967.pdf> (дата обращения: 13.11.2014).

окрашивание, которое тем интенсивнее, чем большее количество гликогена содержится в гепатоците. При сравнении групп «Интакт» и «Интакт^o» и «Контроль» и «Контроль^o» выявлено, что у животных, не получавших физическую нагрузку утрата гликогена гепатоцитами менее выражена (рис. 1а,б, 2 а,б).

Следует отметить, что группы животных, получавшие элеутерококк и женьшень, несколько уступают препарату сравнения, карсилу, по наличию зон с нормальным содержанием гликогена, однако по сравнению с контрольной группой демонстрируют достоверные гликогенсберегающие свойства, что хорошо видно на микрофотографиях по ярко-розовому окрашиванию периферических участков печеночной паренхимы (рис. 3а,б, рис. 4 а,б).

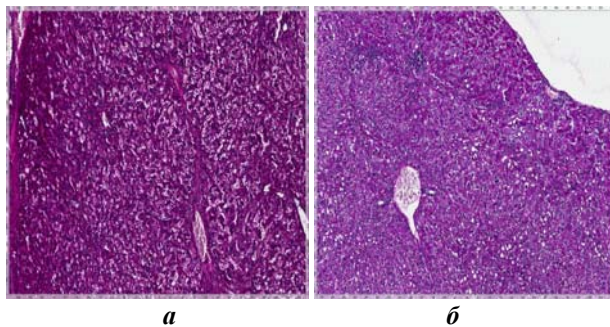


Рис. 2. Гистоморфологическая картина печени контрольных животных, а – не получавших ФН (группа «Контроль^o»); б – получавших ФН (группа «Контроль»); (ШИК-реакция); $\times 400$

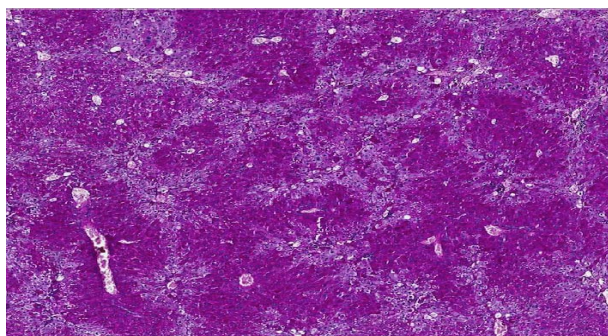


Рис. 3. Гистоморфологическая картина печени животных, получавших карсил;(ШИК-реакция); $\times 400$

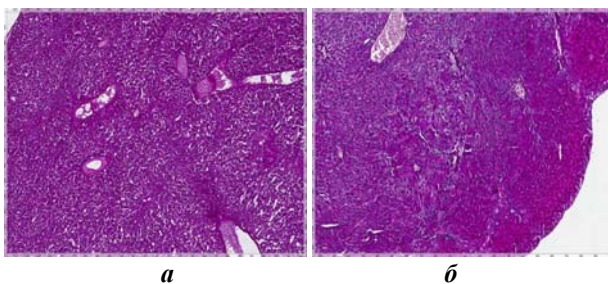


Рис. 4. Гистоморфологическая картина печени животных, получавших а – элеутерококк; б – женьшень; (ШИК-реакция); $\times 400$

Заключение. В данной экспериментальной работе было изучено лечебно-профилактическое применение препаратов женьшеня и элеутерококка при подострой интоксикации мышей CCl_4 в условиях интенсивной физической нагрузки. Нами была обнаружена способность этих препаратов уменьшать CCl_4 - индуцированное снижение работоспособности по показателю продолжительности плавания мышей с 7% грузом. Выявлено достоверное гликогенсберегающее действие изучаемых фитоадаптогенов в данных экспериментальных условиях. Этот эффект может быть связан с гепатопротекторным действием препаратов, а также с выявленной ранее способностью фитоадаптогенов оптимизировать биоэнергетические процессы при физической нагрузке.

Библиографическая ссылка:

Печенкина И.Г., Козин С.В., Буланов Д.В. Гликогенсберегающие свойства средств растительного происхождения как фактор неспецифической защиты от гепатотоксического поражения CCl_4 в условиях интенсивной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-104. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4967.pdf> (дата обращения: 13.11.2014).

Литература

1. Грецкий С.В., Павлова Л.А., Козин С.В. Перспектива разработки комбинированных лекарственных средств растительного происхождения для повышения физической работоспособности // Сеченовский Вестник. 2013. №1 (11). С. 72–73.
2. Крендаль Ф.П., Козин С.В., Левина Л.В. Сравнительная характеристика препаратов из группы фитoadaptогенов – женьшеня, элеутерококка и родиолы розовой. Под ред. С.В. Грачева. М.: ПРОФИЛЬ, 2007. 392 с.
3. Лазарев Н.В., Люблина Е.И., Розин М.А. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости // Патол. физиол. экспер. терапия. 1959. Т.3. №4. С. 16–21.
4. Очерки спортивной фармакологии. Том 1. Векторы экстраполяции / под редакцией Н.Н. Каркищенко и В.В. Уйба. М., СПб.: Айсинг, 2013. 288 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ /Под общ. ред. член.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева.- 2-изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Изд. «Медицина», 2005. 832 с.
6. Cooksey C., Dronsfield A. Fuchsine or magenta: the second most famous aniline dye. A short memoir on the 150th anniversary of the first commercial production of this well known dye // Biotech Histochem. 2009. Vol.84(4). P.179–183.
7. Shim J. Y., Kim M. H., Kim H. D., Ahn J. Y., Yun Y. S., Song J. Y. Protective action of the immunomodulator ginsan against carbon tetrachloride-induced liver injury via control of oxidative stress and the inflammatory response. // Toxicology and Applied Pharmacology. 2010. Vol. 242. №3. P. 318–325.

References

1. Gretskiy SV, Pavlova LA, Kozin SV. Perspektiva razrabotki kombinirovannykh lekarstvennykh sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya dlya povysheniya fizicheskoy rabotosposobnosti. Sechenovskiy Vestnik. 2013;11(1);72-3. Russian.
2. Krendal' FP, Kozin SV, Levina LV. Sravnitel'naya kharakteristika preparatov iz gruppy fitoadaptogenov – zhen'shenya, eleuterokokka i rodioly rozovoy. Pod red. S.V. Gracheva. Moscow: PROFIL"; 2007. Russian.
3. Lazarev NV, Lyublina EI, Rozin MA. Sostoyanie nespetsificheski povyshennoy soprotivlyaemosti. Patol. fiziol. eksper. terapiya. 1959;3(4):16-21. Russian.
4. Ocherki sportivnoy farmakologii. Tom 1. Vektory ekstrapol'yatsii / pod redaktsiey N.N. Karkishchenko i V.V. Uyba. Moscow, SPb.: Aysing; 2013. Russian.
5. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv /Pod obshch. red. chlen.-korr. RAMN, prof. R.U. Khabrieva.- 2-izd., pererab. i dop. Moscow: OAO «Izd. «Meditsina»; 2005. Russian.
6. Cooksey C, Dronsfield A. Fuchsine or magenta: the second most famous aniline dye. A short memoir on the 150th anniversary of the first commercial production of this well known dye. Biotech Histochem. 2009;84(4):179-83.
7. Shim JY, Kim MH, Kim HD, Ahn JY, Yun YS, Song JY. Protective action of the immunomodulator ginsan against carbon tetrachloride-induced liver injury via control of oxidative stress and the inflammatory response. Toxicology and Applied Pharmacology. 2010;242(3):318-25.

Библиографическая ссылка:

Печенкина И.Г., Козин С.В., Буланов Д.В. Гликогенсберегающие свойства средств растительного происхождения как фактор неспецифической защиты от гепатотоксического поражения CCL₄ в условиях интенсивной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-104. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4967.pdf> (дата обращения: 13.11.2014).