

А.А. Торопова¹, М.Ю. Итыгилов², Я.Г. Разуваева^{1,3}**ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ПОЛИНООФИТ» НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА БЕЛЫХ КРЫС В РАННИЙ ПОСТНАРКОЗНЫЙ ПЕРИОД**¹ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, Улан-Удэ, Россия² ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, Улан-Удэ, Россия³ ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», Улан-Удэ, Россия

Изучено влияние средства «Полиноофит» на энергетический метаболизм в печени и головном мозге крыс линии Wistar в ранний постнаркозный период после применения тиопентала натрия. Установлено, что курсовое введение средства восстанавливает окислительное фосфорилирование (АТФ в печени и головном мозге повышается в 1,6 и 1,5 раза соответственно), нормализует углеводный обмен (содержание лактата в печени и головном мозге снижается в 2,5 и 1,6 раза соответственно) и повышает концентрацию пирувата в головном мозге в 1,4 раза, что способствует ускорению процесса ресинтеза АТФ.

Ключевые слова: растительное средство «Полиноофит», ранний постнаркозный период, тиопентал натрия, энергетический метаболизм, лактат, пируват, АТФ

EFFECT OF PLANT REMEDY «POLYNOOPHYT» ON ENERGY METABOLISM OF WHITE RATS IN THE EARLY POSTANESTHESIA PERIODА.А. Toropova¹, M.Yu. Itygilov², Ya.G. Razuvaeva^{1,3}¹ Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia² Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ulan-Ude, Russia³ Buryat State University, Ulan-Ude, Russia

The problem of preventing the development of metabolic disorders in the early postanesthesia period is relevant in modern anesthesiology and pharmacology. This article is devoted to pharmacological correction of energy metabolism in the liver and brain of white rats by phytoremedy «Polynoophyt» in the early postanesthesia period after application of sodium thiopental. The experiments were performed on 33 white Wistar rats. The content ATP as the main macroergic component and energy-supply metabolites (lactate and pyruvate) was determined. It shown that the course administration of «Polynoophyt» resulted to rising of ATP content in the liver and brain at 68 % ($p < 0,05$) and 54 % ($p < 0,05$) compared with the control, respectively. Furthermore, the ratio of lactate/pyruvate decreased indicating the normalization of the intensity of glycolytic and oxidative transformation of carbohydrates into the liver and brain. It should be emphasized that the phytoremedy «Polynoophyt» reduced the concentration of lactate in the liver and brain in 2,5 and 1,6 times respectively. The pyruvate content in brain increased at 45 % ($p < 0,05$) accelerating the ATP resynthesis. The effect of energy-supply improvement was caused by the presence of a complex of biologically active substances (flavonoids, tannins, polysaccharides etc.) providing a wide range of pharmacological actions.

Key words: plant remedy «Polynoophyt», early postanesthesia period, sodium thiopental, energy metabolism, lactate, pyruvate, ATP

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается рост количества расширенных радикальных хирургических вмешательств, при этом большая часть (до 90 %) из них проводится в условиях общей анестезии. Достижения в развитии анестезиологии и клинической фармакологии средств для наркоза неоспоримы, однако после длительных операций, особенно в ранний постнаркозный период, проявляется отрицательное воздействие операционного стресса и анестетиков [1]. Проблема раннего постнаркозного восстановления и осложнений, связанных с наркозом (гепатотоксичность, кардиодепрессивный эффект, угнетение центральной нервной системы, снижение интенсивности метаболических процессов), является одной из актуальных проблем в современной анестезиологии и фармакологии [1, 8, 12]. В связи с этим актуален поиск средств, способных предотвращать или снижать отрицательное влияние анестетиков на метаболические процессы и активировать процессы

дезинтоксикации в организме. Перспективными в этом направлении являются лекарственные средства растительного происхождения, обладающие выраженным фармакотерапевтическим действием, широким спектром биологической активности и низкой токсичностью. В соответствии с вышеизложенным было разработано растительное средство в форме жидкого водно-спиртового экстракта, условно названное «Полиноофит». В состав «Полиноофита» входят: *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Paeonia anomala* L., *Gnaphalium uliginosum* L., *Polygonum aviculare* L., *Rosa* L., *Pentaphalloides fruticosa* L. и *Sanguisorba officinalis* L. Способ его получения защищен патентом № 2331432 С1 от 20.08.2007 г. [5]. Ранее было установлено, что исследуемое фитосредство обладает антиамнестическим [9], гепатопротекторным влиянием [3] в условиях тиопенталового наркоза, а также способно снижать содержание продуктов перекисного окисления липидов, повышать активность антиоксидантной системы организма [2, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние комплексного фитосредства «Полинофит» на раннее постнаркотическое восстановление энергетического статуса организма у белых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на 33 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 180–200 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986).

Животные были разделены на 3 группы: интактная, контрольная, опытная. Животным опытной группы в течение 7 дней до проведения экспериментов вводили деалкоголизованный экстракт «Полинофит» в объеме 7 мл/кг. Животные контрольной и интактной групп получали эквивалентное количество очищенной воды по аналогичной схеме. На 7-й день эксперимента животным опытной и контрольной групп внутривенно вводили тиопентал натрия (ТН) в дозе 40 мг/кг, крысам интактной группы – физиологический раствор в эквивалентном объеме. Через сутки животных декапитировали под легким эфирным наркозом и проводили оценку энергетического

состояния печени и головного мозга. Для этого определяли содержание АТФ, молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот в ткани печени и головного мозга [6]. Значимость различий между указанными параметрами среди экспериментальных групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ [10]. Данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что анестезия ТН вызывает нарушение энергетического метаболизма в печени и в головном мозге лабораторных животных: содержание АТФ в среднем снижалось на 40 % по отношению к интакту (табл. 1, 2). Концентрация МК и ПВК в печени увеличивалась в 4,4 и 1,5 раза соответственно, по сравнению с таковыми показателями у животных интактной группы. Подобное снижение энергопродукции в постнаркотический период обусловлено, вероятно, тем, что барбитураты обладают некоторыми свойствами, присущими ингибиторам дыхательной цепи: блокируют движение электронов от NADH и FADH₂ на кислород [15]. У животных контрольной группы в ткани головного мозга на фоне повышения содержания МК в 1,9 раза отмечалось снижение содержания ПВК в 1,4 раза, по сравнению с интактными животными, что свидетельствует об ингибировании процесса гликолиза под действием тиопенталовой анестезии в ткани мозга за счет снижения интенсивности фосфофруктокиназной и гексокиназной реакций. Известно, что соотношение МК : ПВК указывает на баланс между анаэробным и аэробным дыханием и в норме не должно превышать

Таблица 1
Влияние «Полинофита» на содержание метаболитов энергетического обмена в ткани печени белых крыс в ранний постнаркотический период

Показатели	Группы животных		
	Интактная (H ₂ O) (n = 8)	Контрольная (ТН + H ₂ O) (n = 11)	Опытная (ТН + Полинофит) (n = 12)
АТФ, мкмоль/г ткани	2,63 ± 0,17	1,37 ± 0,12	2,30 ± 0,21
МК, мкмоль/г ткани	1,86 ± 0,07	8,15 ± 0,43	3,31 ± 0,30*
ПВК, мкмоль/г ткани	0,18 ± 0,01	0,27 ± 0,01	0,22 ± 0,01*
МК : ПВК	10 : 1	30 : 1	15 : 1

Примечание. * – здесь и далее различия между данными контрольной и опытной групп статистически значимы при $p \leq 0,05$; ТН – тиопентал натрия; МК – молочная кислота; ПВК – пировиноградная кислота; АТФ – аденозинтрифосфат; n – количество животных в группе.

Таблица 2
Влияние «Полинофита» на содержание метаболитов энергетического обмена в ткани головного мозга белых крыс в ранний постнаркотический период

Показатели	Группы животных		
	Интактная (H ₂ O) (n = 8)	Контрольная (ТН + H ₂ O) (n = 11)	Опытная (ТН + Полинофит) (n = 12)
АТФ, мкмоль/г ткани	2,98 ± 0,17	1,80 ± 0,11	2,77 ± 0,20*
МК, мкмоль/г ткани	1,45 ± 0,14	2,77 ± 0,21	1,60 ± 0,10*
ПВК, мкмоль/г ткани	0,16 ± 0,01	0,11 ± 0,03	0,16 ± 0,02*
МК : ПВК	9 : 1	25 : 1	10 : 1

10 : 1, а его сдвиг в сторону МК свидетельствует о развитии тканевой гипоксии с метаболическими нарушениями [4, 11]. У животных контрольной группы на фоне тиопенталового наркоза данное соотношение для ткани печени составило 30 : 1, для головного мозга – 25 : 1, что согласуется с данными других исследователей [13, 14].

Курсовое введение животным опытной группы «Полиноофита» способствовало сохранению энергетического баланса в ранний постнаркозный период (табл. 1, 2), что выражалось в повышении содержания АТФ в ткани печени и головного мозга в 1,6 и 1,5 раза, а также в снижении содержания МК в 2,5 и 1,6 раза соответственно, по сравнению с данными контрольной группы. У животных опытной группы отмечалось повышение концентрации пирувата в ткани головного мозга в 1,4 раза, что также способствует повышению интенсивности энергетического метаболизма за счет усиления процесса ресинтеза АТФ. Соотношение МК : ПВК у животных опытной группы для ткани печени составило 15 : 1, для ткани головного мозга – 11 : 1, что близко к показателям животных интактной группы. Данный эффект обусловлен, по-видимому, частичным восстановлением окислительного фосфорилирования в результате снижения продукции активных форм кислорода митохондриями исследуемых органов под действием «Полиноофита».

Таким образом, превентивное введение комплексного растительного средства «Полиноофит» оказывает протективное действие на энергетический обмен организма в ранний постнаркозный период неингаляционной анестезии. Данный эффект обусловлен, по-видимому, «разгрузкой» дыхательной цепи и НАД-зависимых дегидрогеназ от избытка электронов. Восстановление системы ресинтеза АТФ на фоне введения «Полиноофита» связано с его способностью повышать активность антиоксидантной системы организма за счет широкого комплекса биологически активных веществ [2, 7].

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Анестезиология: национальное руководство // Под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. – М., 2011. – 1128 с.
2. Buniatyana AA, Mizikov VM (ed.) (2011). Anesthesiology: national guideline [Anesteziologija: nacional'noe rukovodstvo], 1128.
3. Итыгилов М.Ю., Торопова А.А., Разуваева Я.Г., Чукаев С.А. Антиоксидантное действие растительного средства «Полиноофит» // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 4 (86). – С. 193–195.
4. Itygilov MY, Toropova AA, Razuvaeva YG, Chukaev SA (2012). Antioxidant effect of plant remedy "Polynoophit" [Antioksidantnoe dejstvie rastitel'nogo sredstva "Polynoophit"]. *Bjul. VSNЦ SO RAMN*, 4 (86), 193-195.
5. Итыгилов М.Ю., Разуваева Я.Г., Торопова А.А., Чукаев С.А. Коррекция комплексным растительным средством «Полиноофит» гепатотоксического действия натрия тиопентала // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 3. – С. 182–184.

Itygilov MY, Razuvaeva YG, Toropova AA, Chukaev SA (2009). Correction of sodium thiopental hepatotoxic effect by complex plant remedy "Polynoophit" [Korrekcija kompleksnym rastitel'nym sredstvom "Polynoophit" gepatotoksicheskogo dejstvija natrija tiopentala]. *Bjul. VSNЦ SO RAMN*, 4, 182-184.

4. Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Башарин В.А. и др. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии // Medline. – 2010. – Т. 11. – С. 611–634.

Kashuro VA, Dolgo-Saburov VB, Basharin VA et al. (2010). Several mechanisms of bioenergetic disorders and the optimization of approaches to their pharmacotherapy [Nekotorye mehanizmy narushenija bioenergetiki i optimizacija podhodov k ih farmakoterapii]. *Medline*, 11, 611-634.

5. Лекарственное средство, обладающее ноотропной активностью: Пат. 2331432 РФ / Николаев С.М., Дымшнеева Л.Д., Николаева И.Г., Николаева Г.Г. – Оpubл. 20.08.2007.

Nikolaev SM, Dymshneeva LD, Nikolaeva IG, Nikolaeva GG (2007). Plant remedy with nootropic activity: Patent 2331432 of Russian Federation [Lekarstvennoe sredstvo, obladajushhee nootropnoj aktivnost'ju].

6. Методы биохимических исследований: липидный и энергетический обмен / Под ред. М.И. Прохорова. – Л., 1982. – 271 с.

Prokhorov MI (ed.) (1982). Methods of biochemical researches: lipid and energy metabolism [Metody biohimicheskikh issledovanij: lipidnyj i jenergeticheskij obmen], 271.

7. Николаева И.Г., Дымшнеева Л.Д., Николаев С.М. и др. Антиоксидантная активность нового ноотропного средства «Полиноофит» и изучение его флавоноидного состава // Хим.-фарм. журнал. – 2007. – Т. 40, № 10. – С. 41–45.

Nikolaeva IG, Dymshneeva LD, Nikolaev SM et al. (2007). Antioxidant activity of a new nootropic agent "Polynoophit" and the study of its flavonoid composition [Antioksidantnaja aktivnost' novogo nootropnogo sredstva "Polynoophit" i izuchenie ego flavonoidnogo sostava]. *Khim.-farm. zhurnal*, 40 (10), 41-45.

8. Полунина Т.Е., Маев И.В. Медикаментозные гепатиты // Фарматека. – 2006. – Т. 127, № 12. – С. 67–75.

Polunina TE, Mayev IV (2006). Drug-induced hepatitis [Medikamentoznye gepatity]. *Pharmateca*, 127 (12), 67-75.

9. Разуваева Я.Г., Итыгилов М.Ю., Чукаев С.А., Торопова А.А. и др. Влияние комплексного растительного средства «Полиноофит» на сохранность условного рефлекса пассивного избегания у белых крыс в постнаркозном состоянии // Сиб. мед. журнал. – 2009. – Т. 91. – С. 130–132.

Razuvaeva YG, Itygilov MY, Chukaev SA, Toropova AA et al. Influence of complex phytotherapy "Polynoophit" on the keeping passive avoidance by white rats in postanesthesia conditions [Vlijanie kompleksnogo rastitel'nogo sredstva "Polinoofit" na sohrannost' uslovnogo refleksa passivnogo izbeganiya u belyh krysv v postnarkoznom sostojanii]. *Sib. med. zhurnal*, 91, 130-132.

10. Сергиенко В.И., Бондаренко И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2006. – 256 с.

Sergienko VI, Bondarenko IB (2006). Mathematical statistics in clinical trials [Matematicheskaja statistika v klinicheskikh issledovanijah], 256.

11. Торшин В.А. Уровень лактата крови как показатель СТАТ-анализа // Лаборатория. – 2001. – № 4. – С. 17–19.

Torshin VA (2001). The level of blood lactate as an indicator of STAT-analysis [Uroven' laktata krovi kak pokazatel' STAT-analiza]. *Laboratoria*, 4, 17-19.

12. Шнайдер Н.А., Салмина А.Б. Биохимические и молекулярные механизмы патогенеза послеоперационной когнитивной дисфункции // Неврологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 41–47.

Schneider NA, Salmina AB (2007). Biochemical and molecular mechanisms of pathogenesis of postoperative

cognitive dysfunction [Biohimicheskie i molekulyarnye mehanizmy patogenezа posleoperacionnoj kognitivnoj disfunkcii]. *Nevrologicheskij zhurnal*, 2, 41-47.

13. Bielicki L, Krieglstein J (1976). Inhibition of glucose phosphorylation in rat brain by thiopental. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, 293 (1), 25-29.

14. Pastiszko A, Wilson DF, Erecichska M (1984). Amino acid neurotransmitters in CNS: effect of thiopental. *FEBS Lett.*, 177 (2), 249-254.

15. Yu AC, Hertz E, Hertz L (1983). Effects of barbiturates on energy and intermediary metabolism in cultured astrocytes. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 7 (4), 691-696.

Сведения об авторах Information about the authors

Торопова Анюта Алексеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13, факс: 8 (3012) 43-30-34; e-mail: anyuta-tor@mail.ru)

Toropova Anyuta Alexeevna – Candidate of Biological Sciences, Research Officer of the Laboratory of Biologically Active Substances Safety of the Institute of General and Experimental Biology SB RAS (Sakhyanova str., 6, Ulan-Ude, Russia, 670047; tel. +7 (3012) 43-37-13, fax: +7 (3012) 43-30-34; e-mail: anyuta-tor@mail.ru)

Итыгилов Михаил Юрьевич – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 4 Регионального сосудистого центра Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко

Itygilov Mikhail Yurievich – Head of the Resuscitation and Intensive Therapy Unit № 4 of the Regional Vascular Center of the Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko

Разуваева Янина Геннадьевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН, старший преподаватель медицинского института Бурятского государственного университета

Razuvaeva Yanina Gennadyevna – Doctor of Biological Sciences, Senior Research Officer of the Laboratory of Biologically Active Substances Safety of the Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Senior Teacher of Medical Institute of Buryat State University