

А.О. Занданов <sup>1</sup>, Т.А. Ажунова <sup>2</sup>, С.М. Николаев <sup>2</sup>, С.В. Лемза <sup>2</sup>, О.Д. Цыренжапова <sup>2</sup>

# ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ДИГДА-ШИ-ТАН» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

<sup>1</sup> Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)

<sup>2</sup> Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)

Установлено гепатопротекторное действие растительного средства при экспериментальном гепатите. Растительное средство *digda-shi-tan* снижает содержание ТБК-активных продуктов в тканях и крови, повышает активность дезинтоксикационной функции печени, стимулирует регенераторные процессы в печени.

**Ключевые слова:** дигда-ши-тан, экспериментальный гепатит, перекисное окисление липидов

## PHARMACOTHERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF COMPLEX HERBAL REMEDY “DIGDA-SHI-TAN” AT THE EXPERIMENTAL HEPATITIS

A.O. Zandanov <sup>1</sup>, T.A. Azhunova <sup>2</sup>, S.M. Nikolaev <sup>2</sup>, S.V. Lemza <sup>2</sup>, O.D. Tsyrenzhapova <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Buryat State University, Ulan-Ude

<sup>2</sup> Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

Hepatoprotective activity of herbal remedy at the experimental hepatitis was established. The herbal remedy *digda-shi-tan* decreases the content of TBA-active products in blood and tissues, increases activity of disin-toxication function of liver and stimulates reparative processes in liver.

**Key words:** *digda-shi-tan*, experimental hepatitis, lipid peroxidation

В развитии заболеваний печени имеют значение различные факторы, в том числе вирусы, токсические вещества, гормональные и метаболические нарушения, неправильное питание и др. [12]. В настоящее время только вирусным гепатитом С поражено не менее 1 % населения мира, примерно у 75 % пациентов развивается хронический гепатит [13].

В этой связи профилактика и лечение заболеваний печени являются одним из актуальных направлений современной медицины. В комплексной терапии поражений печени важную роль играют гепатопротекторы, среди которых группа лекарственных средств растительного происхождения является самой многочисленной. Популярность растительных гепатопротекторов обусловлена их широким спектром действия, обладающими такими важными преимуществами, как высокая эффективность, малая токсичность, доступность, взаимозаменяемость и возможность длительного применения без побочных проявлений. При применении фитопрепаратов действует целый комплекс биологически активных веществ, в котором биологически активные вещества находятся в оптимальных сочетаниях, что обеспечивает благотворное влияние на все системы и функции организма [14]. Преимущественная фармакотерапевтическая и профилактическая эффективность растительных средств обусловлена не только их воздействием на патологический процесс, но и их регулирующим влиянием на соответствующие функциональные системы с повышением резистентности организма в целом [7].

**Целью исследования** явилось определение фармакотерапевтической эффективности ком-

плексного растительного средства при повреждении печени и выявление возможных механизмов его действия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В трактате тибетской медицины отдельная глава посвящена описанию признаков и лечения болезней печени. В зависимости от наличия признаков назначается определенная диета и многокомпонентные препараты из растений, среди которых чаще всего используются софора желтоватая, эмблика лекарственная (ее заменитель в Сибири — яблоня ягодная), сверция, шлемник байкальский, зубчатка поздняя, шафран посевной, разные виды горечавок, молочаев и др. [11].

На основании данных о применении препаратов лекарственных растений в научной и традиционной медицине была выбрана композиция, представляющая интерес для изучения в качестве гепатопротекторного средства и включающая: надземную часть горечавника бородатого (*Gentianopsis barbata* (Froel) Ma.), траву зубчатки обыкновенной (*Odontites vulgaris* Moench.), плоды яблони ягодной (*Malus baccata* (L.) Borkh.) и корни софоры желтоватой (*Sophora flavescens* Soland.), названной дигда-ши-тан, взятых в соотношении 4 : 3 : 2 : 1 масс. частей. В состав растительного средства дигда-ши-тан входят ксантоны, алкалоид гецианин, гликозид гентиопикрин, дубильные вещества, флавоноиды, кумарины, иридоиды, сапонины, каротиноиды, витамин С, фенолкарбоновые кислоты, микроэлементы [2].

Эксперименты выполнены на 50 белых крысах линии Wistar обоего пола массой 160 – 180 г.

Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (ИОЭБ СО РАН) на обычном для указанного вида животных рационе при свободном доступе к воде и пище. При проведении экспериментов руководствовались требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страстбург, 1986). Тетрациклиновый гепатит вызывали у крыс путем внутрижелудочного введения тетрациклина гидрохлорида в виде суспензии с Tween-80 (1 : 10) в дозе 1 г/кг массы 1 раз в сутки ежедневно в течение 7 дней [8].

Введение животным комплексного растительного средства осуществляли в соответствии с условиями эксперимента интрагастрально в экспериментально-терапевтической дозе в форме отвара, приготовленного по требованиям ГФ Х1 издания [4], в объеме 10 мл/кг 1 раз в сутки. В качестве контроля служили крысы, которым вводили воду, очищенную в аналогичных условиях, в соответствующих объемах. Исследования проводили через 7 суток от начала эксперимента.

Для оценки фармакотерапевтической эффективности лекарственного растительного средства были использованы наиболее информативные и широко апробированные методы [8]. Так, антиоксидантные свойства указанных средств оценивали по их влиянию на интенсивность образования продуктов свободнорадикального окисления биомакромолекул (СРО) и эндогенную антиоксидантную систему организма (АОС) Концентрацию ТБК-активных продуктов определяли спектрофо-

тометрически в сыворотке крови [10] и гомогенате печени, определяли активность каталазы [5]. Продолжительность гексеналового сна оценивали при однократном внутрибрюшинном введении крысам гексенала в дозе 70 мг/кг [3]. Экскреторно-поглощательную функцию печени оценивали по скорости выведения бромсульфалеина с желчью [9].

Морфофункциональную состоятельность печени животных определяли с использованием ряда гистологических и гистознзимологических методов [6]. При патоморфологических исследованиях срезы печени фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и фиксаторе Буэна. Депарафинированные срезы ткани печени окрашивали гематоксилин-эозином.

Полученные в ходе экспериментов данные статистически обработаны с применением пакета прикладных программ «Excel 2003». Различия значимыми принимались с помощью критерия t Стьюдента при вероятности 95 % ( $P \leq 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При повреждении печени крыс тетрациклином курсовое введение растительного средства дигда-ши-тан в экспериментально-терапевтической дозе указанное средство подавляло образование ТБК-активных продуктов в сыворотке крови и в гомогенате печени на 46 и 44 % соответственно и повышало активность каталазы в эритроцитах на 21 % по сравнению с контрольными показателями (табл. 1); отмечали стимулирующее влияние указанного средства на дезинтоксикационную функцию печени: при повреждении печени животных этанолом и тетрациклином продолжительность гексеналового сна у крыс, получавших отвар ука-

**Таблица 1**  
**Влияние комплексного средства дигда-ши-тан на состояние антиоксидантной системы у крыс при тетрациклиновом гепатите**

| Показатели                                    | Группы животных |                           |                                      |
|-----------------------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------------|
|                                               | Интактная       | Контрольная (тетрациклин) | Опытная (тетрациклин + дигда-ши-тан) |
| МДА в сыворотке крови, мкМ/мл мин             | 2,48 ± 0,11     | 4,68 ± 0,14               | 2,56 ± 0,25*                         |
| МДА в гомогенате печени, нМ/г ткани           | 1,30 ± 0,10     | 3,20 ± 0,16               | 1,80 ± 0,10*                         |
| Активность каталазы в сыворотке крови, мкат/л | 3,86 ± 0,12     | 2,47 ± 0,18               | 2,98 ± 0,24                          |

**Примечание:** \* – (здесь и далее) различия при сравнении данных опытной и контрольной групп животных значимы ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблица 2**  
**Влияние растительного средства дигда-ши-тан на продолжительность гексеналового сна у крыс при повреждении печени тетрациклином**

| Группы животных                        | Продолжительность гексеналового сна, мин |             |
|----------------------------------------|------------------------------------------|-------------|
|                                        | 7-е сутки                                | 14-е сутки  |
| Интактная                              | 14,0 ± 0,4                               | 16,20 ± 1,2 |
| Контрольная (этанол)                   | 23,3 ± 3,5                               | 21,3 ± 2,0  |
| Опытная 1 (этанол + дигда-ши-тан)      | 17,5 ± 0,3*                              | 15,3 ± 0,4* |
| Контрольная (тетрациклин)              | 25,2 ± 1,5                               | 23,0 ± 2,1  |
| Опытная 2 (тетрациклин + дигда-ши-тан) | 16,6 ± 1,3*                              | 14,2 ± 1,0* |

**Таблица 3**

**Влияние комплексного растительного средства дигда-ши-тан на коэффициент элиминации БСФ у крыс при тетрациклиновом гепатите**

| Группы животных                     | Время максимальной элиминации БСФ, мин | Максимальный коэффициент ретенции БСФ (пик) | Коэффициент ретенции БСФ за 60 мин | Коэффициент ретенции БСФ за 180 мин |
|-------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Интактная                           | 70,0 ± 1,0                             | 269                                         | 229                                | 20                                  |
| Контрольная                         | 90,1 ± 1,2                             | 183                                         | 151                                | 54                                  |
| Опытная (тетрацилин + дигда-ши-тан) | 40,0 ± 1,0*                            | 148                                         | 116                                | 20                                  |

занного фитосбора, укорачивалась на 25 и 35 % (7-е сутки) по сравнению с контролем (табл. 2).

В таблице 3 показано, что отвар дигда-ши-тан оказывает стимулирующее влияние на экскреторно-поглотительную функцию печени: коэффициент ретенции бромсульфалеина (БСФ) снижается на 63 % (180 мин) по сравнению с контролем.

Патоморфологическими исследованиями подтверждена эффективность отвара испытуемого средства при тетрациклиновом повреждении печени у крыс. В частности, при введении указанного растительного средства наблюдали увеличение клеток Купфера, значительное количество фигур митозов в гепатоцитах и двуждерных клеток. При гистохимическом исследовании выявлялось повышение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по сравнению с контролем, а гранулы диформаза имели овальную форму. Ближе к центру долек находили скопление темно-окрашенных гепатоцитов с гиперхромными ядрами, балочное строение долек печени представлялось более упорядоченным, что свидетельствовало о защите структуры и стимуляции регенераторных процессов в печени под влиянием данного растительного средства.

Таким образом, курсовое введение крысам растительного средства дигда-ши-тан при тетрациклиновом повреждении печени сопровождается ингибированием процессов свободнорадикального окисления (СРО), снижением активности мембраносвязанных ферментов, нормализацией и повышением активности дезинтоксикационных возможностей поврежденного органа. В таблице 3 показано, что отвар дигда-ши-тан оказывает стимулирующее влияние на экскреторно-поглотительную функцию печени: коэффициент ретенции бромсульфалеина (БСФ) снижается на 63 % (180 мин) по сравнению с контролем, ускоряются процессы репаративной регенерации печени.

По результатам наших исследований при повреждении печени тетрациклином установлено закономерное участие активации свободнорадикального окисления биомакромолекул в патогенезе развития повреждения печени. При поражении печени резко снижается функциональная состоятельность ферментной антиоксидантной защитной системы (каталаза). Ведущим молекулярно-клеточным механизмом в действии указанного растительного средства является его способность ингибировать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул с одновременным повышением

активности ферментов антиоксидантной защиты организма при повреждении печени.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В токсическом действии высоких доз тетрациклина большое значение имеют механизмы активации свободнорадикального окисления биомакромолекул. Установленный молекулярно-биологический механизм активации свободнорадикальных процессов с дестабилизацией биомембран можно рассматривать с позиций общей патологии как один из универсальных при повреждениях печени.

Влияние многокомпонентного растительного средства при повреждении печени обусловлено наличием в них комплекса биологически активных веществ и, прежде всего, соединений фенольной природы. Благодаря их доминирующему содержанию обеспечивается ингибирующее действие на свободнорадикальное окисление биомакромолекул, стабилизация биологических мембран с последующим повышением функциональной активности органа. При его курсовом введении в экспериментально-терапевтических дозах животным с повреждениями печени предотвращается дисфункция, грубая деструкция и ускоряется инволюция нарушений в печени. Полученные результаты исследований аргументируют целесообразность широкого применения растительного средства в комплексном лечении и профилактике заболеваний печени.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Апросина З.Г. Хронические вирусные заболевания печени // Тер. архив. — 1995. — № 5. — С. 77 — 80.
2. Биологически активные вещества растительного происхождения. — М., 2001 — 2002. — Т. 1. — 350 с. — Т. 2. — 764 с. — Т. 3. — 216 с.
3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М., 1974. — 144 с.
4. Государственная фармакопея СССР XI изд. // Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — М., 1990. — Вып. 2. — С. 238.
5. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. — 1988. — № 6. — С. 16 — 19.
6. Микроскопическая техника: Руководство для врачей и лаборантов. — М., 1996. — 544 с.

7. Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. — Новосибирск, 1992. — 155 с.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2005. — 832 с.
9. Соловьев В.И., Егоренко Г.Г., Фирсов А.А. Использование математической модели фармакокинетики при изучении функции печени у белых крыс методом бромсульфалеиновой пробы // Лаб. дело. — 1976. — № 9. — С. 538—542.
10. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. — 1981. — № 4. — С. 209—211.
11. Чжуд-ши. Т.З. Тантра наставлений; пер. с тибетского Д.Б. Дашиева. — Улан-Удэ, 1991. — 286 с.
12. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 40—46.
13. Keeffe E.B. Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon // Medscape Gastroenterol. — 2001. — Vol. 193, N 2. — P. 265—275.
14. Pradhan S.C., Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silimarin from experimental pharmacology to clinical medicine // Ind. J. Med. Res. — 2006. — Vol. 124. — P. 491—504.

#### Сведения об авторах

**Занданов Александр Октябриевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии № 1 медицинского факультета Бурятского государственного университета

**Ажунова Татьяна Александровна** — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-34-63; e-mail: t.azhunova@mail.ru)

**Николаев Сергей Матвеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН

**Цыренжапова Октябина Дашиевна** — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН

**Лемза Сергей Васильевич** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН