

УДК 615.322

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.2

ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩИХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС

© Шереметьева А.С., Дурнова Н.А., Афанасьева Г.А., Пластун В.О.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Целью. Изучить влияние флавоноидсодержащих водных растворов спиртовых экстрактов *Sedum maximum* и *Sedum telephium* на уровень промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови беспородных белых крыс.

Методика. Экстракты *S. maximum* и *S. telephium* в дозах 100, 200, 300 мг/кг готовили по описанной ранее методике. Эксперимент выполняли на самцах белых беспородных крыс (3 контрольных и 12 экспериментальных группах по 6 животных в каждой). Оксидативный стресс моделировали путем внутрибрюшинного введения экспериментальным животным 1% раствора диоксида (ДО) в дозе 100 мг/мл. Интенсивность процессов липопероксидации оценивали по содержанию в сыворотке крови крыс малонового диальдегида (МДА). Уровень МДА определяли общепринятыми методами.

Результаты. На фоне ДО-индуцированного оксидативного стресса экстракт *S. telephium* в дозе 100 мг/кг снижал уровень МДА, экстракт *S. maximum* не оказывал действия на липопероксидацию. В дозе 200 мг/кг экстракт *S. maximum* достоверно снижал МДА до уровня негативного контроля, экстракт *S. telephium* – ниже фонового уровня. В дозе 300 мг/кг оба исследуемых экстракта снижают уровень МДА по сравнению с интактной группой. В отсутствие оксидативного стресса экстракт *S. maximum* проявляет антиоксидантные свойства только в дозе 300 мг/кг, экстракт *S. telephium* – во всех изученных дозах.

Заключение. Внутрибрюшинное введение экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* приводит к снижению МДА в сыворотке крови экспериментальных животных. Антиоксидантное действие экстракта *S. maximum* проявлялось в дозе 200 мг/кг и выше, *S. telephium* – во всех экспериментальных дозах. Эффект носил дозозависимый характер и максимально проявлялся в дозе 300 мг/мл. Экстракт *S. telephium* снижает уровень МДА относительно фонового, что говорит не только о его способности купировать негативный эффект прооксиданта, но и адаптогенных свойствах.

Ключевые слова: антиоксидантное действие, малоновый диальдегид, растительные экстракты, флавоноиды, *Sedum maximum*, *Sedum telephium*

INFLUENCE OF PLANT EXTRACTS CONTAINING FLAVONOIDS ON THE CONTENT OF LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN THE BLOOD OF WHITE RATS

Sheremetyeva A.S., Durnova N.A., Afanasieva G.A., Plastun V.O.

Razumovsky Saratov State Medical University, 112 B. Kazachya Str., 410012, Saratov Russia

Abstract

Objective. To study the effect of water-alcohol extracts of *Sedum maximum* and *Sedum telephium* containing flavonoids on the level of intermediate products of lipid peroxidation in the blood serum of mongrel white rats.

Methods. Extracts of *S. maximum* and *S. telephium* at doses of 100, 200, 300 mg/kg were prepared according to the method used before. The experiment was performed on male white mongrel rats (3 control and 12 experimental groups of 6 animals each). Oxidative stress was modeled by intraperitoneal administration of a 1% solution of dioxidine to experimental animals at a dose of 100 mg/ml. The intensity of peroxidation processes was assessed by the content of malondialdehyde (MDA) in rat blood serum. The level of MDA was determined using generally accepted methods.

Results. *S. telephium* extract at a dose of 100 mg/kg reduced the level of MDA, *S. maximum* extract had no effect on lipoperoxidation under conditions of oxidative stress induced by dioxin. *S. maximum* extract reduced MDA to the level of negative control at a dose of 200 mg/kg, *S. telephium* extract reduced MDA below the background level. Both studied extracts reduce the level of MDA in comparison with the intact group at a dose of 300 mg/kg. *S. maximum* extract shows antioxidant properties in the absence of oxidative stress only at a dose of 300 mg/kg, in the same conditions, *S. telephium* extract shows antioxidant properties at all studied doses.

Conclusions. Intraperitoneal injection of *S. maximum* and *S. telephium* extracts results in a decrease in MDA in the blood serum of the experimental animals. *S. maximum* extract has an antioxidant effect at a dose of 200 mg/kg or more, and *S. telephium* – at all studied doses. The effect was dose-dependent and maximally manifested at a dose of 300 mg/ml. *S. telephium* extract reduces the level of MDA relative to the background, which indicates the ability to stop the negative effect of the prooxidant and adaptogenic properties.

Keywords: antioxidant activity, malondialdehyde, plant extracts, flavonoids, *Sedum maximum*, *Sedum telephium*

Введение

Экстракты очитка большого (*Sedum maximum* (L.) Hoffm.) и очитка пурпурного (*Sedum telephium* L.) богаты флавоноидами [2], которые в значительной степени обуславливают их биологическую активность. Как известно, флавоноиды разных групп обладают широким спектром эффектов в организме: противовоспалительным [1], антиканцерогенным, антимикробным, успокаивающим [10], способностью снижать проницаемость сосудистой стенки [6].

Широко известна способность химических соединений из группы флавоноидов, например, кверцетина, кемпферола проявлять антиоксидантные свойства [6, 8, 10]. Экстракты растений содержат уникальные природные композиции, эффекты которых во многом определяются комбинациями составляющих его химических веществ. Кроме того, компоненты природных композиций обладают взаимопотенцирующим действием [3]. Эти особенности делают актуальным изучение комплексных извлечений из растительного лекарственного сырья. Для некоторых флавоноидсодержащих экстрактов установлена способность влиять на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), проявляя как прооксидантное, так и антиоксидантное действие [6]. В связи с этим представляется перспективным изучение влияния экстрактов *S. maximum* и *S. telephium*, содержащих большое количество флавоноидов, на интенсивность процессов ПОЛ.

Целью работы явилось изучение влияния флавоноидсодержащих водных растворов спиртовых экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* на уровень промежуточных продуктов ПОЛ в сыворотке крови беспородных белых крыс.

Методика

Водные растворы спиртовых экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* в дозах 100, 200, 300 мг/кг готовили по описанной ранее методике [9]. Эксперимент выполняли на самцах белых беспородных крыс массой 180,0±20,0 г. Оксидативный стресс моделировали путем внутрибрюшинного введения экспериментальным животным 1% раствора диоксида (ДО) в дозе 100 мг/мл [4]. В исследовании были использованы 15 групп животных по 6 крыс в каждой: три контрольные и 12 экспериментальных. Контрольные группы включали интактную, группу позитивного контроля (ПК), получавшую ДО в дозировке 100 мг/кг; группу негативного контроля (НК), получавшую эквивалентный объем воды для инъекций. Экспериментальные группы были разбиты на две части, получавшие экстракты *S. maximum* и *S. telephium* соответственно по следующей схеме: сочетанное введение ДО 100 мг/кг и экстракт 100 мг/кг; экстракт 100 мг/кг; сочетанное введение ДО 100 мг/кг и экстракт 200 мг/кг; экстракт 200 мг/кг; сочетанное введение ДО 100 мг/кг и экстракт 300 мг/кг; экстракт 300 мг/кг.

Экстракт вводили внутрибрюшинно один раз в день в течение 4-х сут. Кровь отбирали на четвертые сутки через 1 ч. после введения экстракта животным. Состояние активности процессов свободнорадикального окисления липидов оценивали по содержанию в сыворотке крови экспериментальных крыс промежуточного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА, мкмоль/мл). Уровень МДА определяли общепринятыми спектрофотометрическими методами с

использованием спектрофотометра «Shimadzu» СФ-UV 1800 [7]. Статистическую обработку проводили при помощи пакета программного обеспечения StatSoft Статистика 10.0. Достоверность полученных результатов оценивали с использованием критерия Манна-Уитни. В качестве разброса измеренных значений относительно среднего использовали стандартное отклонение. Различия в группах считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего, нами было проведено исследование состояния процессов ПОЛ при экспериментальном моделировании оксидативного стресса с использованием ДО. Как известно, ДО индуцирует образование активных форм кислорода, активируя процессы ПОЛ [4]. Действительно, внутрибрюшинное введение экспериментальным животным 1% раствора ДО в дозе 100 мг/мл сопровождалось повышением уровня МДА ($p_1, p_2 < 0,05$) в сыворотке крови относительно соответствующих показателей группы интактных животных (p_1) и группы негативного контроля (p_2). Полученные результаты подтверждают прооксидантные эффекты ДО – способность его активировать процессы липопероксидации (ЛПО).

Поскольку флавоноиды обладают способностью ингибировать прооксидантные ферменты, а также антирадикальным и хелатирующим эффектами [6, 8, 10], в последующих сериях исследования представлялось целесообразным изучить влияние флавоноидсодержащих экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* на уровень промежуточных продуктов ЛПО. С этой целью проведены эксперименты с использованием сочетанного введения экспериментальным животным ДО и экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* в дозах 100, 200 и 300 мг/кг (рис.).

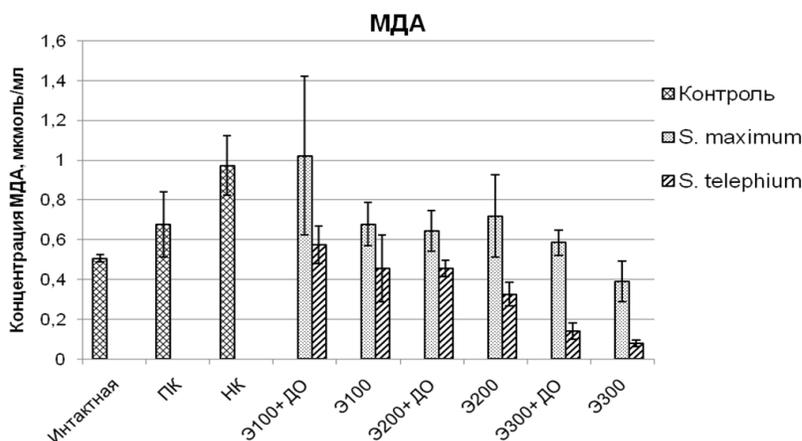


Рис. Концентрация малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови экспериментальных крыс. ПК – позитивный контроль; НК – негативный контроль; Э100+ДО – сочетанное введение экстрактов в дозе 100 мг/кг и ДО; Э100 – введение экстрактов в дозе 100 мг/кг; Э200+ДО – сочетанное введение экстрактов в дозе 200 мг/кг и ДО; Э200 – введение экстрактов в дозе 200 мг/кг; Э300+ДО – сочетанное введение экстрактов в дозе 300 мг/кг и ДО; Э300 – введение экстрактов в дозе 300 мг/кг

При введении экстракта *S. maximum* в дозе 100 мг/кг в сочетании с ДО уровень МДА превышал показатели интактных животных ($p_1 < 0,01$) и группы негативного контроля ($p_2 < 0,05$) и не отличался от соответствующих показателей группы животных позитивного контроля ($p_3 > 0,05$), т.е. в этой дозе водно-спиртовой экстракт *S. maximum* не оказывал влияния на процессы ПОЛ. Экстракт *S. telephium* в аналогичной дозе снижал концентрацию МДА как относительно уровня негативного ($p_2 < 0,05$), так и позитивного ($p_3 < 0,01$) контроля на 41,2% и 15,5% соответственно.

В последующих сериях эксперимента представлялось целесообразным изучение дозозависимого влияния экстракта *S. maximum*. Для этого проведена сравнительная оценка содержания МДА в сыворотке крови крыс при воздействии экстрактов очитков в возрастающих дозах. Установлено, что при введении экстракта *S. maximum* в дозе 200 мг/кг на фоне ДО-индуцированного оксидативного стресса, происходило достоверное снижение МДА до уровня негативного контроля. Введение экстракта *S. telephium* в сочетании с ДО в этой дозе приводило к значительному снижению уровня МДА, в том числе относительно группы интактных животных.

При увеличении дозы обоих вводимых экстрактов до 300 мг/кг наблюдали снижение уровня МДА по сравнению с контрольными группами, а также с группой интактных животных. Следует отметить, что действие экстракта *S. telephium* было значительно более выраженным. Так, экстракт *S. maximum* снижал уровень МДА на 49,3% относительно позитивного контроля ($p_1 < 0,05$), на 27,2% относительно негативного контроля и на 2,6% относительно фонового уровня ($p_3 < 0,01$), тогда как экстракт *S. telephium* снижал МДА на 85,6% ($p_1 < 0,05$), 79,3% ($p_2 < 0,05$) и 72,3% ($p_3 < 0,05$) соответственно.

Таким образом, внутривентриальное сочетанное введение ДО и экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* в дозах 200 мг/кг и 300 мг/кг подавляло образование МДА активнее по сравнению с группой животных, получавших экстракт в дозе 100 мг/кг.

Параллельно было изучено влияние экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* в дозах 100, 200, 300 мг/кг на содержание продуктов ПОЛ в крови белых крыс без оксидативного стресса. При введении экстракта *S. maximum* в дозах 100 и 200 мг/кг содержание МДА в сыворотке крови сопоставимо с таковым у группы негативного контроля. Антиоксидантное действие этого экстракта в дозе 300 мг/кг более выражено. Снижение уровня МДА наблюдается не только относительно группы негативного контроля, но и относительно интактной группы и составляет 42,7% ($p_1 < 0,05$) и 23,3% ($p_2 < 0,01$) соответственно. Экстракт *S. telephium* достоверно снижает уровень МДА во всех исследуемых дозах относительно группы негативного контроля, а в дозах 200 и 300 мг/кг – как негативного контроля, так и фонового уровня МДА у интактной группы.

Ранее было изучено влияние флавоноидсодержащих водно-спиртовых экстрактов *Gratiola officinalis* L., *Helichrysum arenarium* (L.) Moench., антоциановой формы *Zea mais* L. на уровень маркеров оксидативного стресса в дозах 100 мг/кг и 200 мг/кг [5]. Так, внутривентриальное введение экстракта *G. officinalis* в дозах 100 мг/кг и 200 мг/кг не изменяло содержание МДА относительно негативного контроля ($p > 0,05$). На фоне введения прооксиданта этот экстракт в дозе 100 мг/кг вызывал снижение ($p < 0,01$), а в дозе 200 мг/кг увеличение ($p < 0,01$) уровня МДА по сравнению с позитивным контролем. Воздействие экстракта *H. arenarium* в дозах 100 мг/кг и 200 мг/кг снижало уровень МДА как у экспериментальных крыс, которым вводили только экстракт относительно негативного контроля, так и при совместном введении ДО и экстракта относительно позитивного контроля (для всех случаев $p < 0,01$). Введение водно-спиртового экстракта антоциановой формы *Z. mais* не изменяло содержание продуктов ПОЛ в дозах 100 мг/кг ($p > 0,05$) и 200 мг/кг ($p > 0,05$) по сравнению с негативным контролем и на фоне введения ДО по сравнению с позитивным контролем.

Сравнительный анализ влияния этих экстрактов и экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* показал, что сопоставимый уровень снижения МДА наблюдается при введении экстракта *H. arenarium* в дозе 200 мг/кг ($p < 0,01$) и *S. maximum* в дозе 300 мг/кг ($p < 0,01$).

Заключение

Установлено снижение содержания продуктов липопероксидации (МДА) при введении экспериментальным животным на фоне индуцированного оксидативного стресса водных растворов спиртовых экстрактов *S. maximum* и *S. telephium*. Антиоксидантное действие экстракта *S. maximum* проявлялось в дозе 200 мг/кг и выше, *S. telephium* – во всех экспериментальных дозах. Эффект носил дозозависимый характер. Максимальный эффект достигался при введении экстрактов в дозе 300 мг/мл. *S. telephium* обладает не только способностью купировать негативное воздействие прооксиданта, но также снижает фоновый уровень МДА, что говорит о его адаптогенных свойствах. Полученные данные позволяют сделать вывод о перспективности дальнейшего изучения антиоксидантных свойств водных растворов спиртовых экстрактов *S. maximum* и *S. telephium*, а также их практического применения.

Литература (references)

1. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизмы противовоспалительного действия // Химия растительного сырья. – 2012. – №4. – С. 61-78. [Azarova O.V., Galaktionova L.P. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. Chemistry of plant raw materials. – 2012. – N4. – P. 61-78. (in Russian)]
2. Бандюкова В.А., Череватый В.С., Озиминова И.И. Антибактериальная активность флавоноидов некоторых видов цветковых растений // Растительные ресурсы. – 1987. – Т.23, №4. – С. 607-611. [Bandyukova V.A.,

- Cherevatyi V.S., Ozimina I.I. *Rastitel'nye resursy*. Plant resources. – 1987. – V.23, N4. – P. 607-611. (in Russian)]
3. Воробьева О.А., Жильцова О.Е., Мельникова Н.Б. Анализ бетулина и фитостеролов в дерматологических лекарственных средствах, содержащих масло семян тыквы // Материалы конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки». – Белгород, 2014. – С. 128-134. [Vorob'eva O.A., Zhil'tsova O.E., Mel'nikova N.B. *Materialy konferentsii «Teoreticheskie i prikladnye aspekty sovremennoi nauki»*. Material of the Conference «Theoretical and applied aspects of modern science». – Belgorod, 2014. – P. 128-134. (in Russian)]
 4. Дурнев А.Д., Дубовская О.Ю., Нигарова Э.А., Середенин С.Б. Роль свободных радикалов кислорода в механизме мутагенного действия фотрина и диоксидина // Химико-фармацевтический журнал. – 1989. – Т.23, №11. – С. 1289-1291. [Durnev A.D., Dubovskaya O.Yu., Nigarova E.A., Seredenin S.B. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1989. – V.23, N11. – P. 1289-1291. (in Russian)]
 5. Дурнова Н.А., Афанасьева Г.А., Курчатова М.Н. и др. Содержание маркеров оксидативного стресса в плазме крови под действием экстрактов аврана лекарственного, бессмертника песчаного, антоциановой формы кукурузы обыкновенной в условиях индуцированного окислительного стресса // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – №78. – С. 36-40. [Durnova N.A., Afanas'eva G.A., Kurchatova M.N. i dr. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimentl and clinical phermacology. – 2015. – N78. – P. 36-40. (in Russian)]
 6. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. – Минск: Изд-во БГУ, 2004. – 179 с. [Kostyuk V.A., Potapovich A.I. *Bioradikaly i bioantioksidanty*. Bioradicals and bioantioxidants. – Minsk: Izd-vo BGU, 2004. – 179 p. (in Russian)]
 7. Медицинские лабораторные технологии: справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – 600 с. [*Meditsinskie laboratornye tekhnologii: spravochnik / pod red. A.I. Karpishchenko*. Medical Laboratory Technology: Handbook – Sankt-Peterburg: Intermedika, 2002. – 600 p. (in Russian)]
 8. Писарев Д.И., Новиков О.О., Селютин О.А., Писарева Н.А. Биологическая активность полифенолов растительного происхождения. Перспектива использования антоцианов в медицинской практике // Фармация. – 2012. – Т.10, №129. – С. 17-24. [Pisarev D.I., Novikov O.O., Selyutin O.A., Pisareva N.A. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2012. – V.10, N129. – P. 17-24. (in Russian)]
 9. Пластун В.О., Райкова С.В., Дурнова Н.А. и др. Сравнительный анализ противомикробной активности извлечений из надземных частей 2 видов очитков – *Sedum maximum* (L.) Hoffm. и *S. telephium* L. // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т.51, №10. – С. 38-41. [Plastun V.O., Raikova S.V., Durnova N.A. i dr. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2017. – V.51, N10. – P. 38-41. (in Russian)]
 10. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. – Пушкино: Synchrobook, 2013. – 310 с. [Tarakhovskii Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. *Flavonoidy: biokhimiya, biofizika, meditsina*. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. – Pushchino: Synchrobook, 2013. – 310 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Шереметьева Анна Сергеевна – старший преподаватель кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. E-mail: anna-sheremeteyewa@yandex.ru

Дурнова Наталья Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. E-mail: ndurnova@mail.ru

Афанасьева Галина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии им. академика А.А. Богомольца ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. E-mail: gafanaseva@yandex.ru

Пластун Валентина Олеговна – аспирант кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. E-mail: foggy_morning@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.