ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРАМА И РИБОКСИНА НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ГОЛОДАНИЯ

Василенко Ю.К.¹, Скульте И.В.¹, Сергеева Е.О.¹, Василенко Е.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

Голодание рассматривают как адаптивный процесс перехода организма на эндогенное питание. Целью работы явилось изучение влияния глицирама и рибоксина на некоторые обменные процессы у крыс в условиях голодания. Глицирам представляет собой аммонийную соль глицирризиновой кислоты, обладающей метаболической активностью и оказывающей на организм разностороннее действие. Рибоксин относится к группе лекарственных средств, регулирующих метаболические процессы. Экспериментальные исследования действия препаратов глицирама и рибоксина проводились на 24 крысах линии Wistar, масса которых не превышала 200 г. В качестве материала исследования были использованы сыворотка крови и гомогенат печени. С помощью стандартных наборов реактивов общепринятыми биохимическими методами проводили определение содержания некоторых показателей углеводного, липидного и белкового обменов: в сыворотке крови – глюкозы, общего холестерина, общего белка, триглицеридов, а в гомогенате печени – гликогена и триглицеридов. Для выяснения достоверности результатов использовали метод вариационной статистики с определением показателей t и p . Приведенные результаты опытов свидетельствуют, что голодание сказывается на ряде биохимических показателей, характеризующих метаболические процессы организма. Голодание вызывает перестройку метаболизма, меняя интенсивность анаболических и катаболических реакций, что проявилось снижением уровня глюкозы в крови и гликогена в печени и ростом содержания триглицеридов в печени и крови. Курсовой прием глицирама и в меньшей степени рибоксина снижает степень проявления этих тенденций, что, по-видимому, связано с участием этих веществ в формировании энергетического баланса в тканях. Последнее следует учитывать при объяснении механизма лечебного действия этих препаратов.

Ключевые слова: глицирам, рибоксин, биохимические показатели, голодание, адаптивный процесс.

INFLUENCE OF GLYCYRAM AND RIBOXIN ON SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS IN RATS UNDER FASTING CONDITIONS

Vasilenko Ju.K.¹, Skulte I.V.¹, Sergeeva E.O.¹, Vasilenko E.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

Fasting is considered as an adaptive process of the body's transition to endogenous nutrition. The aim of this work was to study the effect of glycyram and Riboxin on certain metabolic processes in rats under fasting conditions. Glycyram is an ammonium salt of glycyrrhizic acid, which has metabolic activity and has a versatile effect on the body. Riboxin belongs to a group of drugs that regulate metabolic processes. Experimental studies of the action of glycyram and Riboxin preparations were conducted on 24 laboratory white mongrel rats of the Wistar line weighing 180–200 g. Blood serum and liver homogenate were used as the test material. The following biochemical parameters were determined in the blood serum: glucose, cholesterol, total protein, triglycerides, in the liver-glycogen, triglycerides. In order to make the results more accurate, we used the method of variational statistics with the definition of indicators t and p . The results of the experiments significantly indicate that fasting affects a number of biochemical indicators that characterize the metabolic processes of the body. Fasting causes a rearrangement of metabolism, changing the intensity of anabolic and catabolic reactions, which was manifested in a decrease in blood glucose and glycogen levels in the liver and an increase in triglycerides in the liver and blood. Course administration of glycyram and to a lesser extent Riboxin delay the degree of manifestation of these trends, which is apparently due to the participation of these substances in the formation of energy balance in tissues. The latter should be taken into account when explaining the mechanism of therapeutic action of these drugs.

Keywords: glycyram, riboxin, biochemical parameters, fasting, adaptive process.

Голодание рассматривают как адаптивный процесс перехода организма на эндогенное питание, что, по-видимому, способствует сохранению энергетического баланса организма [1]. Кроме снижения массы тела, оно приводит к стимуляции метаболической активности, синтезу антиоксидантов, а также к устранению ряда эффектов старения. Голодание активизирует метаболизм пурина и пиримидина, являющихся ключевыми соединениями в регуляции генной экспрессии и синтеза белков. Процесс метаболизма азотистых оснований – пурина и пиримидина – повышает также продукцию антиоксидантов в организме. Роль антиоксидантов заключается в защите клеток от свободных радикалов.

Улучшение баланса энергетических процессов в организме человека является важной задачей медицины. Из-за активного ритма жизни среди людей зрелого возраста в последние годы все большей популярностью пользуются биологически активные вещества, которые восстанавливают энергетические и пластические возможности организма, повышают устойчивость к специфическим и неспецифическим факторам окружающей среды, усиливают защитно-адаптогенные механизмы.

Эффективными в этом направлении могут являться лекарственные вещества биогенного происхождения и их комбинации, которые способствуют восстановлению энергетического равновесия организма, повышая запасы гликогена, активируя функционирование ферментных систем, трансмембранный перенос жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, а также препятствуют повышенному образованию свободных радикалов.

Определенный интерес в этом направлении представляют глицирам и рибоксин. Глицирризиновая и глицирретовая кислоты, являясь основными компонентами группы тритерпеноидов производных бета-амирина, обладают широким спектром биологической активности [2, 3, 4]. Эти соединения, в том числе и глицирам, представляющий собой аммонийную соль глицирризиновой кислоты, оказывают на организм разностороннее фармакологическое действие [5, 6].

Рибоксин относится к группе лекарственных средств, регулирующих метаболические процессы. Рибоксин (инозин) служит предшественником синтеза макроэргических соединений – аденозинтрифосфата и гуанозинтрифосфата. Он стимулирует образование нуклеотидов, увеличивает активность некоторых энзимов в цикле Кребса [7].

Цель исследования: изучить влияние глицирама и рибоксина на ряд обменных процессов у крыс в условиях экспериментального голодания (пищевой депривации).

Научная новизна работы заключается в исследовании действия глицирама в данных условиях, что позволит расширить спектр ранее выявленной биологической активности препарата: противовоспалительной, противовирусной, гепатопротекторной, гиполипидемической.

Материалы и методы исследования. В эксперименте по изучению действия глицирама и рибоксина были исследованы 24 крысы линии Wistar, масса которых не превышала 200 г. Животные были получены из питомника Пятигорского медико-фармацевтического института. До начала проведения эксперимента животные интактной, контрольной и опытных групп содержались на стандартном рационе питания вивария в течение 14 дней. Во время проведения эксперимента (голодания) контрольная и опытные группы животных находились в условиях отсутствия пищи. Каждая группа крыс содержалась в отдельных макролоновых клетках. Временной режим голодания составлял 72 часа в контрольной и опытных группах животных. При этом интактная группа животных в течение трех суток находилась на стандартном рационе питания.

В указанной модели пищевой депривации использовали следующий дизайн исследования:

- группа интактных животных;
- группа животных, полностью лишенных пищи (контрольная);
- группа животных, получавшая перорально суспензию измельченных таблеток глицирама в дозе 10 мг/кг в 1 мл физиологического раствора на протяжении трех дней (опытная);
- группа животных, получавшая перорально суспензию измельченных таблеток рибоксина в дозе 15 мг/кг в 1 мл физиологического раствора на протяжении трех дней (группа сравнения).

На четвертые сутки крысы подверглись декапитации в условиях наркоза с применением диэтилового эфира. Сыворотка крови и гомогенат печени были использованы в виде материала биохимического исследования. С помощью стандартных наборов реактивов общепринятыми биохимическими методами проводили определение содержания некоторых показателей углеводного, липидного и белкового обменов: в сыворотке крови – глюкозы, общего холестерина, общего белка, триглицеридов, а в гомогенате печени – гликогена и триглицеридов [8].

Для всех групп вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего значения (m), которые вместе со значением n представлены в таблицах. Межгрупповые различия анализировали параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. В качестве параметрического критерия использовали

критерий Стьюдента, в качестве непараметрического критерия – U-критерий Манна–Уитни. Для статистической обработки результатов применяли пакет программ «Stat Plus 2009».

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что 72-часовое голодание вызвало в группе контрольных животных снижение содержания глюкозы в сыворотке крови на 43% по сравнению с интактными животными ($p < 0,001$). Прием глицирама опытными животными в условиях эксперимента привел к увеличению содержания глюкозы в крови на 42% ($4,41 \pm 0,25$ ммоль/л против $3,11 \pm 0,14$ ммоль/л по сравнению с контрольными животными ($p < 0,01$)) (табл. 1).

Таблица 1

Изучение влияния глицирама и рибоксина на биохимические показатели крови крыс

Показатели	Группы животных			
	Интактные n=6	Контрольные n=6	Опытные животные, получавшие глицирам n=6	Опытные животные, получавшие препарат сравнения рибоксин n=6
Глюкоза, ммоль/л	$5,43 \pm 0,15$	$3,11 \pm 0,14$ $p_1 < 0,001$ –43%	$4,41 \pm 0,25$ $p_2 < 0,01$ +42% $p_3 < 0,5$ +19%	$3,70 \pm 0,23$ $p_2 < 0,5$ +19%
Общий холестерин, ммоль/л	$1,87 \pm 0,01$	$2,94 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ +57%	$2,18 \pm 0,08$ $p_2 < 0,001$ –26% $p_3 < 0,05$ –15%	$2,55 \pm 0,07$ $p_2 < 0,05$ –13%
Триглицериды, ммоль/л	$0,61 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ +61%	$0,75 \pm 0,04$ $p_2 < 0,01$ –24% $p_3 < 0,05$ –20%	$0,94 \pm 0,04$ $p_2 < 0,5$ –5%
Общий белок, мг/кг	$71 \pm 5,5$	$64 \pm 5,4$ $p_1 < 0,5$ –10%	$66 \pm 4,1$ $p_2 < 0,5$ +3% $p_3 < 0,5$	$67 \pm 5,2$ $p_2 < 0,5$ +5%

Примечание. В таблицах 1 и 2:

n – количество животных в группе;

p_1 – уровень достоверной разницы по отношению к интактным животным;

p_2 – уровень достоверной разницы по отношению к группе контроля;

p_3 – уровень достоверной разницы по отношению к группе животных, получавших глицирам.

Под действием препарата сравнения рибоксина у животных также отмечалось увеличение уровня глюкозы в сыворотке крови на 19% ($3,70 \pm 0,23$ ммоль/л против $3,11 \pm 0,14$ ммоль/л по сравнению с контролем, $p < 0,5$). В группе животных, получавших глицирам, зафиксировано менее выраженное снижение уровня глюкозы в крови по сравнению с животными, получавшими рибоксин. Однако достоверной разницы не было выявлено.

В группе контрольных животных в условиях трехсуточного голодания наблюдалось значительное увеличение содержания холестерина в сыворотке крови – на 57% ($2,94 \pm 0,01$ ммоль/л против $1,87 \pm 0,01$ ммоль/л при сравнении с животными интактной группы ($p < 0,001$)). В условиях пищевой депривации под действием глицирама у крыс отмечалось снижение содержания общего холестерина на 26% ($2,18 \pm 0,08$ ммоль/л против $2,94 \pm 0,01$ ммоль/л по сравнению с контрольной группой, $p < 0,01$).

При введении рибоксина, являющегося препаратом сравнения, у животных снижалось содержание общего холестерина в крови на 13%. При этом наблюдалась достоверная разница между группой животных, получавших рибоксин, и контрольной группой животных ($p < 0,05$). Гипохолестеринемическое действие в группе животных, получавших глицирам, превосходило влияние в одинаковых условиях опыта в группе крыс, получавших препарат сравнения рибоксин, на 15% ($p < 0,05$).

В контроле имело место существенное увеличение содержания триглицеридов в крови более чем в 2 раза по сравнению с интактной группой животных ($p < 0,001$). В условиях опыта у животных, которым вводили глицирам, выявлено снижение триглицеридов в крови на 24% ($0,75 \pm 0,04$ ммоль/л против $0,98 \pm 0,03$ ммоль/л у контрольных группы животных, $p < 0,001$). При этом у животных, получавших рибоксин, в тех же условиях эксперимента существенного снижения содержания указанного показателя не отмечалось. Гипотриглицеридемический эффект под влиянием глицирама превосходил таковое действие рибоксина на 20% ($p < 0,05$).

Трехсуточное голодание во всех группах животных существенно не влияло на изменение содержания в крови общего белка. Данный показатель в группе контрольных животных составил $64 \pm 5,4$ ммоль/л против $71 \pm 5,5$ ммоль/л у интактных животных ($p < 0,5$). А содержание общего белка в группе опытных животных, получавших глицирам и рибоксин, составило соответственно $66 \pm 4,1$ ммоль/л и $67 \pm 5,2$ ммоль/л против $64 \pm 5,4$ ммоль/л у контрольных животных ($p < 0,5$).

В условиях 72-часового голодания в группе контрольных животных наблюдалось значительное снижение содержания гликогена в печени – на 61% ($8,7 \pm 1,8$ г/кг против $21,9 \pm 1,7$ г/кг по сравнению с интактной группой, $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Изучение влияния глицирама и рибоксина на биохимические показатели в печени крыс

Показатели	Группы животных			
	Интактные n=6	Контроль ные n=6	Опытные животные, получавшие глицирам n=6	Опытные животные, получавшие препарат сравнения рибоксин n=6
Гликоген печени, г/кг	21,9±1,7	8,7±1,8 p ₁ <0,001 -61%	13,8±1,1 p ₂ < 0,05 +59% p ₃ <0,05 +31,4%	10,5±0,63 p ₂ <0,5 +21%
Триглицериды печени, ммоль/л	6,38±0,25	9,67±0,38 p ₁ < 0,001 +56%	7,91±0,58 p ₂ <0,05 -21% p ₃ <0,5 -11%	8,85±0,29 p ₂ <0,5 -11%

Под влиянием глицирама в группе опытных животных в условиях голодания имело место увеличение содержания гликогена в гомогенате печени на 59% по сравнению с группой контроля (p<0,05).

У животных, получавших рибоксин, отмечалось увеличение содержания гликогена в гомогенате печени на 11% (10,5±0,63 г/кг против 8,7±1,8 г/кг по отношению к группе контроля (p<0,5)).

В условиях эксперимента введение глицирама опытной группе животных привело к увеличению содержания гликогена в гомогенате печени на 31%, это изменение носило достоверный характер по отношению к группе животных, получавших рибоксин. Согласно дизайну исследования в контрольной группе животных голодание вызвало повышение содержания триглицеридов в гомогенате печени на 56% (9,67±0,38 ммоль/л против 6,38±0,25 ммоль/л в интактной группе животных, p<0,001). В условиях голодания в группе опытных животных, получавших глицирам, наблюдалось снижение уровня триглицеридов в исследуемом материале – гомогенате печени – на 21% (7,91±0,58 ммоль /л против 0,98±0,03 ммоль/л по сравнению с контрольными животными, p<0,05).

При рассмотрении в сравнительном аспекте показателя «триглицериды печени» было установлено снижение его содержания на 21% у животных, которым вводили рибоксин, по сравнению с животными контрольной группы (p<0,5). Достоверного различия в содержании

триглицеридов в гомогенате печени между животными опытной группы и группой животных, получавших препарат сравнения рибоксин, не наблюдалось.

Заключение. Приведенные результаты опытов свидетельствуют, что голодание сказывается на ряде биохимических показателей, характеризующих метаболические процессы организма. Оно вызывает перестройку метаболизма, меняя интенсивность анаболических и катаболических реакций, что проявилось снижением уровня глюкозы в крови и гликогена в печени и ростом содержания триглицеридов в печени и крови без существенных изменений показателей белкового обмена.

Курсовой прием глицирама и в меньшей степени рибоксина снижает степень проявления этих тенденций, что, по-видимому, связано с участием этих веществ в формировании энергетического баланса в тканях.

Последнее следует учитывать при объяснении механизма лечебного действия этих препаратов.

Таким образом, данная экспериментальная работа имеет практическое значение, позволяющее предположить возможность влияния глицирама на анаболические и адаптационные процессы у больных при назначении этого препарата.

Список литературы

1. Косматых Т.А., Шевченко М.Д., Попов В.Н., Епринцев А.Т. Влияние пищевой депривации на углеводный метаболизм в органах и тканях крыс // Вестник ВГУ 2001, №2, С.118-120.
2. Толстиков Г.А., Балтина Г.А., Гранкина В.П. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск: Гео, 2007.130 с.
3. Глицирризиновая кислота в лечении заболеваний печени // Рациональная фармакотерапия. 2015. №2 (35). С. 49-54.
4. Василенко Ю.К., Скульте И.В., Духанина И.И., Парфентьева Е.П., Мезенова Т.Д., Кудрина В.Л. Гиполипидемическое действие веществ природного происхождения // Фармация. 2013. №5. С. 44-48.
5. Зарубаев В.В., Аникин В.Б., Смирнов В.С. Противовирусная активность глицирризиновой и глицирретовой кислот // Инфекция и иммунитет. 2016. Т.6. №3. С.199-206.
6. Орманов Н.Ж., Пернебекова Р.К., Орманова Л.Н., Жолымбекова Л.Д., Киргизбаева А.А. Биологическая активность и фармакологические свойства препаратов из корня солодки // Вестник КазНУ. Серия биологическая. 2013. №2. (58). С. 147-151.

7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2019. 1216 с.
8. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований. М.: МЕДпресс-Информ, 2013. 736 с.