

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.45>**ВЛИЯНИЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ ЛИСТЬЕВ СМОРОДИНЫ ЧЕРНОЙ И МАЛИНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ЖИВОТНЫХ К ГИПОКСИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

Научная статья

Канаева Е.С.^{1*}, Павлова О.Н.²²ORCID : 0000-0002-8055-1958;¹Самарский государственный аграрный университет, Самара, Российская Федерация²Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (kanaeva_es_84[at]mail.ru)

Аннотация

Учитывая широкое распространение заболеваний нервной и сердечно-сосудистой систем, актуальным является поиск лекарственных средств растительного происхождения, обладающих антигипоксическими свойствами и способствующих увеличению устойчивости клеток жизненно важных органов к гипоксии. Целью работы является изучение влияния сухих экстрактов листьев смородины черной и малины лекарственной на устойчивость животных к гипоксии различного генеза. В работе были изучены влияние сухих экстрактов листьев смородины черной и малины лекарственной на устойчивость животных к гипоксии различного генеза. Исследования проводились на белых беспородных крысах. Антигипоксическое действие растительных экстрактов исследовали на трех моделях: гемическая, гистотоксическая и нормобарическая гипоксия. Результаты исследований показали, что при гемической гипоксии экстракт смородины демонстрирует менее выраженный антигипоксический эффект, чем цитохром С, эффективность экстракта малины сопоставима с эффектом эталона, а эффективность смеси растительных антигипоксантов превосходит эталон на 15,0%. При гистотоксической гипоксии экстракт смородины демонстрирует менее выраженный на 6,2% антигипоксический эффект, чем цитохром С, экстракт малины также менее эффективен, чем эталон на 19,2%. При нормобарической гипоксии экстракт смородины демонстрирует менее выраженный на 10,7% антигипоксический эффект, чем цитохром С, экстракт малины оказался еще менее эффективен, чем эталон на 18,5%. И растительные экстракты и цитохром С обладают ярко выраженными антигипоксическими свойствами, способствуя укреплению устойчивости крыс к гипоксии различного генеза.

Ключевые слова: белые крысы, гипоксия, антигипоксанты, сухой экстракт листьев смородины черной, сухой экстракт листьев малины лекарственной.

EFFECT OF DRIED EXTRACTS OF BLACKCURRANT AND RASPBERRY LEAVES ON RESISTANCE OF ANIMALS TO HYPOXIA OF DIFFERENT GENESIS

Research article

Kanaeva E.S.^{1*}, Pavlova O.N.²²ORCID : 0000-0002-8055-1958;¹Samara State Agrarian University, Samara, Russian Federation²Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

* Corresponding author (kanaeva_es_84[at]mail.ru)

Abstract

Given the widespread diseases of the nervous and cardiovascular systems, it is urgent to search for drugs of plant origin, possessing antihypoxic properties and contributing to increase the resistance of cells of vital organs to hypoxia. The aim of the work is to study the effect of dry extracts of blackcurrant and raspberry leaves on the resistance of animals to hypoxia of different genesis. The effect of dry extracts of blackcurrant and raspberry leaves on the resistance of animals to hypoxia of different genesis was studied. The studies were carried out on white mongrel rats. The antihypoxic effect of plant extracts was studied on three models: hemic, histotoxic and normobaric hypoxia. The results of the research showed that in hemic hypoxia currant extract demonstrates less pronounced antihypoxic effect than cytochrome C, the effectiveness of raspberry extract is comparable with the effect of the reference, and the effectiveness of the mixture of plant antihypoxants exceeds the reference by 15.0%. In histotoxic hypoxia, currant extract shows less significant antihypoxic effect by 6.2% than cytochrome C, raspberry extract is also less effective than the reference by 19.2%. In normobaric hypoxia, currant extract demonstrates less pronounced antihypoxic effect by 10.7% than cytochrome C, raspberry extract was even less effective than the standard by 18.5%. Both plant extracts and cytochrome C have pronounced antihypoxic properties, contributing to the strengthening of resistance of rats to hypoxia of various genesis.

Keywords: white rats, hypoxia, antihypoxants, dry extract of blackcurrant leaves, dry extract of medicinal raspberry leaves.

Введение

Гипоксия органов и тканей возникает почти при каждом патологическом процессе. Наиболее восприимчивыми к гипоксическому воздействию являются центральная нервная система, сердечно-сосудистая и мышечная системы. Дефицит кислорода в тканях приводит к нарушению выработки АТФ в митохондриях. В норме аэробный гликолиз является источником 80% потребляемой энергии, а остальные 20% приходятся на долю анаэробного гликолиза. При

нарушении процессов окислительного фосфорелирования единственным источником энергии становится анаэробный гликолиз, ресурсов которого недостаточно для обеспечения организма энергией на необходимом уровне, особенно это касается нервной ткани. Дело в том, что анаэробный гликолиз способствует развитию лактат-ацидоза, что усиливает отек и набухание клеток нервной системы и их энергетическое обеспечение нарушается еще больше. На этом фоне в тканях мозга возникает дисбаланс процессов возбуждения и торможения, нарушаются нейродинамические программы, образование и выделение нейромедаторов. Учитывая широкое распространение заболеваний нервной и сердечно-сосудистой систем, актуальным является поиск лекарственных средств, обладающих антигипоксическими свойствами и способствующих увеличению устойчивости клеток жизненно важных органов к гипоксии. По мере накопления информации о том, что главными показателями гипоксии являются нарушения энергетического обмена, стало понятно, что антигипоксическая защита организма должна заключаться в восстановлении энергетического баланса клетки. Поэтому в настоящее время антигипоксантами принято называть вещества метаболического типа действия, способные корригировать нарушения энергетического обмена и их последствия и повышать тем самым устойчивость клеток, органов и организма в целом к недостатку кислорода и другим воздействиям, нарушающим энергопродукцию. К антигипоксантам относятся вещества различного химического строения с обще клеточным (немедиаторным, тканеспецифичным) действием. Противогипоксические эффекты, которые характерны для синтетических препаратов, также обнаруживаются и у лекарственных средств, полученных из растений [6], [8], [10].

Перспективными антигипоксантами являются сухие экстракты листьев смородины черной и малины лекарственной.

По данным литературных источников в листьях малины обыкновенной (*Rubus idaeus* L., сем. Розоцветные – Rosaceae) содержатся кверцетин, кемпферол, гиперозид, изокверцитрин, афцелин, астрагалин, рамнозидкемпферола, кофейная, галловая, салициловая, эллаговая кислоты [1], [2], [4].

В листьях черной смородины (*Ribes nigrum* L., сем. Крыжовниковые – Grossulariaceae) отмечено высокое содержание аскорбиновой кислоты, фенольных соединений, представленных катехинами, флавоноидами, антоцианами, гидроксикоричными кислотами. В листьях найдены гликозиды кемпферола и кверцетина, мирицетин, кверцитрин [3], [5], [7].

Ценность листьев черной смородины обусловлена также содержанием проантоцианидинов, проявляющих противовоспалительную способность [9].

Витамин С, флавоноиды, фенилпропаноиды, микроэлементы, органические кислоты – они оказывают антиоксидантное действие, которое является основным в механизме действия антигипоксантов. Антигипоксический эффект извлечений из горнокопосника возможно связан с комплексом биологически активных веществ [7].

Антигипоксическим и стресспротекторным действием обладает экстракт альфредии поникшей. Он увеличивает продолжительность жизни животных при гипоксическом воздействии, препятствуя язвообразованию в желудке и гипертрофии надпочечников и нормализуя поведение животных [8].

Цель работы: изучение влияния сухих экстрактов листьев смородины черной и малины лекарственной на устойчивость животных к гипоксии различного генеза.

Методы и принципы исследования

Исследования произведены на 150 белых беспородных крысах, массой 220-240 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). Протокол исследования согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол № 2 от 05.09.2013 г.).

Животные были разделены поровну на 15 групп. Животные 1, 2 и 3 группы получали в течение недели до моделирования гипоксии экстракт смородины черной в дозе 100 мг/кг массы; животные 4, 5 и 6 получали в аналогичный период и той же дозе экстракт малины лекарственной; животные 7,8 и 9 группы получали цитохром С (в качестве эталонного антигипоксанта) в рекомендуемой дозе; животные 10, 11 и 12 группы – получали смесь экстрактов смородины черной и малины лекарственной в соотношении 1:1 в дозе 200 мг/кг массы, а животные 13, 14 и 15 групп – контроль, получавшие дистиллированную воду по аналогичной схеме в эквивалентном объеме.

Многие исследования указывают на то, что приспособление к резкой гипоксии может происходить путем изменения уровня активности различных функциональных систем организма и прежде всего направлено на увеличение поставки кислорода к клеткам мозга. Следует отметить, что при таких условиях общая направленность процессов адаптации не исключает возможность возникновения параллельных негативных реакций. Поэтому в качестве интегрального критерия приспособления организма к недостатку кислорода обычно используется показатель продолжительности жизни организма в условиях гипоксии.

Антигипоксическое действие растительных экстрактов исследовали на трех моделях: гемическая, гистотоксическая и нормобарическая гипоксия. Модель гемической гипоксии воспроизводили путем однократного внутрибрюшинного введения нитрита натрия в дозе DL100 (200 мг/кг); модель гистотоксической гипоксии – однократным введением нитропрусида натрия в дозе DL100 (20 мг/кг); модель нормобарической гипоксии с гиперкапнией – помещением крыс в герметичные емкости объемом 1 л.

Цифровой материал эксперимента подвергали статистической обработке с помощью пакета программ STATISTICA Application 10.0.1011.0. путем непараметрического статистического анализа с целью установления достоверности различий в изучаемых группах с использованием критерия Манна – Уитни.

Основные результаты

В результате эксперимента получен массив данных, представленных на рисунках 1, 2, 3.



Рисунок 1 - Время жизни крыс при гемической гипоксии на фоне нагрузки антигипоксантами растительного происхождения

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.45.1>

В результате эксперимента было установлено, что у крыс 1 группы резервное время жизни при острой гемической гипоксии увеличилось на 26,9% ($T = 111,4000$, $Z = 3,851141$, при $p = 0,000$) по сравнению с показателями контрольной группы, у крыс 4 группы – на 34,8% ($T = 148,9000$, $Z = 2,371164$, при $p = 0,003111$), у крыс 7 группы – на 37,9% ($T = 107,1000$, $Z = 3,833245$, при $p = 0,002781$), а у крыс 10 группы – на 52,9% ($T = 197,6000$, $Z = 2,722188$, при $p = 0,000$) по сравнению с показателями контрольной группы. Стоит отметить, что при гемической гипоксии экстракт смородины демонстрирует менее выраженный антигипоксический эффект, чем цитохром С; эффективность экстракта малины сопоставима с эффектом эталона, а эффективность смеси растительных антигипоксантов превосходит эталон на 15,0% ($T = 161,3000$, $Z = 3,933244$, при $p = 0,000$).



Рисунок 2 - Время жизни крыс при гистотоксической гипоксии на фоне нагрузки антигипоксантами растительного происхождения

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.45.2>

Установлено, что у крыс 2 группы резервное время жизни при острой гистотоксической гипоксии увеличилось на 35,2% ($T = 122,3000$, $Z = 3,281112$, при $p = 0,000$) по сравнению с показателями контрольной группы, у крыс 5 группы – на 22,2% ($T = 136,8000$, $Z = 2,611477$, при $p = 0,003172$), у крыс 8 группы – на 41,4% ($T = 146,4000$, $Z = 3,591111$, при $p = 0,000$), а у крыс 11 группы – на 69,9% ($T = 205,1000$, $Z = 4,262247$, при $p = 0,002677$) по сравнению с показателями

контрольной группы. При гистотоксической гипоксии экстракт смородины демонстрирует менее выраженный на 6,2% антигипоксический эффект, чем цитохром С; экстракт малины также менее эффективен, чем эталон на 19,2% ($T = 181,3000$, $Z = 2,271111$, при $p = 0,002261$), но при этом эффективность смеси превосходит эталон на 28,5% ($T = 155,0000$, $Z = 3,986687$, при $p = 0,000$).

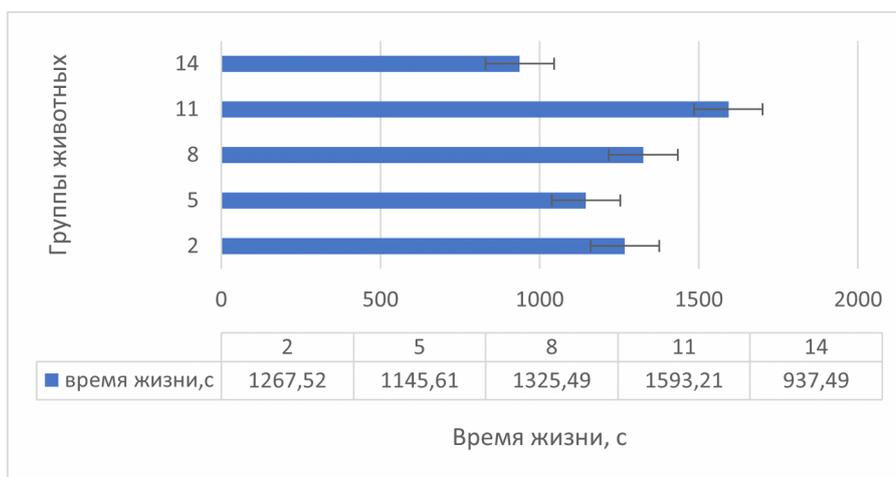


Рисунок 3 - Время жизни крыс при нормобарической гипоксии на фоне нагрузки антигипоксантами растительного происхождения

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.45.3>

Установлено, что у крыс 3 группы резервное время жизни при острой нормобарической гипоксии увеличилось на 18,1% ($T = 171,6000$, $Z = 3,396661$, при $p = 0,000$) по сравнению с показателями контрольной группы, у крыс 6 группы – на 10,3% ($T = 181,1000$, $Z = 2,358811$, при $p = 0,000$), у крыс 9 группы – на 28,8% ($T = 193,0000$, $Z = 3,527774$, при $p = 0,000$), а у крыс 12 группы – на 50,9% ($T = 105,0000$, $Z = 2,633778$, при $p = 0,002211$) по сравнению с показателями контрольной группы. При нормобарической гипоксии экстракт смородины демонстрирует менее выраженный на 10,7% ($T = 148,0000$, $Z = 3,933781$, при $p = 0,000$) антигипоксический эффект, чем цитохром С; экстракт малины оказался еще менее эффективен, чем эталон на 18,5% ($T = 196,0000$, $Z = 2,362233$, при $p = 0,000$), но, при этом эффективность смеси превосходит эталон на 22,4% ($T = 155,5000$, $Z = 2,485544$, при $p = 0,000$).

Обсуждение

Цитохром С, используемый в нашем исследовании, относится к группе антигипоксантов корректоров цитохромного участка дыхательной цепи и представляет собой естественный для организма компонент дыхательной цепи митохондрий, участвующий в переносе электронов. Как правило, они используются для заместительной терапии, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов, включая переносчики электронов. Установлено, что экзогенный цитохром С при гипоксии проникает в клетку и митохондрии, встраивается в дыхательную цепь и способствует нормализации энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования и в нашем исследовании он показал высокую эффективность [2], [4].

К корректорам нарушенной электронтранспортной функции МФК I (1-го митохондриального ферментного комплекса) относятся различные производные хинонов, а средствами растительного происхождения, содержащими хинонную структуру в молекуле, являются флавоноиды, которые широким спектром представлены в экстрактах малины лекарственной и смородины черной. Среди биофлавоноидов наиболее широкое применение имеют рутин, кверцетин, гесперидин, которые нашли свое применение преимущественно в качестве ангиопротекторов. Так, кверцетин обладает высокой антиоксидантной активностью и проявляет себя при нарушении окислительно-восстановительного гомеостаза, который лежит в основе гипоксического синдрома. Кверцетин способен легко окисляться до о-гидрохиноновой кислоты, которая далее превращается ферментами в о-хинон. В связи с этим процессом происходит нейтрализация свободных радикалов, оказывающих разрушительное действие на мембраны клеток. Реализация антиоксидантного действия также происходит за счет содержания в кверцетине пяти гидроксильных групп. В результате такого строения кверцетин легко передает электроны свободным радикалам, что приводит к их стабилизации и нейтрализации разрушительного потенциала. Установлено, что кверцетин может участвовать в образовании хелатных комплексов с ионами металлов, инициирующими процесс перекисного окисления липидов. Тем самым кверцетин также оказывает антиоксидантное действие [4].

Галловая и салициловая кислоты, содержащиеся в экстракте малины лекарственной также обладают выраженным антиоксидантным и антигипоксическим действием. Известно, что антиоксиданты фенольной природы, содержащие в своей структуре катехоловые и галловые фрагменты, могут образовывать стабильные комплексы с металлами переменной валентности и тем самым тормозить окислительные процессы на стадии разветвления цепей [4], [9].

Гидроксикоричные кислоты, содержащиеся в экстракте смородины черной, также характеризуются антиоксидантными свойствами, которые связаны с торможением свободно-радикальных процессов окисления за счет присутствия гидроксильных групп, присоединенных непосредственно к ароматическому ядру. Таким образом, экстракты малины лекарственной и смородины черной обладают богатым составом биологически активных соединений,

способных проявлять антиоксидантные свойства и могут быть использованы в качестве средств профилактики гипоксических осложнений [4], [9].

Заключение

Согласно представленным данным изучаемые растительные экстракты и цитохром С обладают ярко выраженными антигипоксическими свойствами, способствуя укреплению устойчивости крыс к гипоксии различного генеза. Механизм проявления антигипоксической активности растительных экстрактов вызван воздействием комплекса биологически активных веществ, входящих в их состав.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Батоцыренова Э. Т. Антигипоксические свойства сухого экстракта астрагала перепончатого / Э. Т. Батоцыренова, Л.Н. Шантанова, О.Д. Цыренжапова // Acta Biomedica Scientifica. — 2012. — 4-1. — с. 178-180.
2. Богданова Т.Б. Влияние многокомпонентного фитосбора на устойчивость животных к гипоксии / Т.Б. Богданова, Л.А. Белицкая // Научный альманах. — 2016. — 5-3. — с. 406-409. DOI: 10.17117/na.2016.05.03.406.
3. Жигаев Г.Ф. Лекарственные средства на основе фенольных веществ растений. Рациональные основы применения лекарственных растений в современной медицине / Г.Ф. Жигаев, О.И. Очиров, Е.В. Кривигина и др. // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — 4. DOI: 113-114.
4. Запрометов М.Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях / М.Н. Запрометов — Москва: Наука, 1993. — 272 с.
5. Казначеева Е.В. Изучение состава фенольных соединений в сухом экстракте листа малины / Е.В. Казначеева, А.А. Савина, Т.Б. Шемерянкина и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2011. — 3. — с. 3-5.
6. Куркин В.А. Рациональные основы применения лекарственных растений в современной медицине / В.А. Куркин // Новые медицинские технологии. — 2008. — 6. — с. 62-67.
7. Матханов И.Э. Влияние экстракта сухого *serratulacentauroidesl* на устойчивость животных к гипоксии / И.Э. Матханов, Л.Н. Шантанова, И.В. Свиридов и др. // Практическая фитотерапия. — 2017. — 1. — с. 18-22.
8. Матханов И.Э. Антигипоксическое действие экстракта *serratulacentauroidesl auroidesl* / И.Э. Матханов // Практическая фитотерапия. — 2017. — 2. — с. 5-9.
9. Чехани Н.Р. Разработка сырьесберегающего способа экстрагирования сырья малины обыкновенной и смородины черной / Н.Р. Чехани, С.В. Козин, В.А. Черников и др. // Новые химико-фармацевтические технологии. — 2012. — 184. — с. 192-197.
10. Тишкова С.В. Влияние комплексного средства на резистентность организма белых крыс к гипоксиям различного генеза / С.В. Тишкова, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова и др. // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. — 2019. — 2. — с. 38-43.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Batotsyrenova E. T. Antigipoksicheskie svoystva suhogo ekstrakta astragal membranechatogo [Antihypoxic properties of dry extract of *Astragalus membranaceus*] / E. T. Batotsyrenova, L.N. Shantanova, O.D. Tsyrenzhapova // Acta Biomedica Scientifica. — 2012. — 4-1. — p. 178-180. [in Russian]
2. Bogdanova T.B. Vlijanie mngokomponentnogo fitosbora na ustojchivost' zhivotnyh k gipoksii [The influence of multi-component phytocollection on the resistance of animals to hypoxia] / T.B. Bogdanova, L.A. Belitskaja // Scientific almanac. — 2016. — 5-3. — p. 406-409. DOI: 10.17117/na.2016.05.03.406. [in Russian]
3. Zhigaev G.F. Lekarstvennye sredstva na osnove fenol'nyh veschestv rastenij. Ratsional'nye osnovy primenenija lekarstvennyh rastenij v sovremennoj meditsine [Medicines based on plant phenolic substances. Rational basis for the use of medicinal plants in modern medicine] / G.F. Zhigaev, O.I. Ochirov, E.V. Krivigina et al. // Siberian Medical Journal. — 2009. — 4. DOI: 113-114. [in Russian]
4. Zaprometov M.N. Fenol'nye soedinenija: rasprostranenie, metabolizm i funktsii v rastenijah [Phenolic compounds: distribution, metabolism and functions in plants] / M.N. Zaprometov — Moskva: Nauka, 1993. — 272 p. [in Russian]
5. Kaznacheeva E.V. Izuchenie sostava fenol'nyh soedinenij v suhom ekstrakte lista maliny [Study of the composition of phenolic compounds in dry raspberry leaf extract] / E.V. Kaznacheeva, A.A. Savina, T.B. Shemerjankina et al. // Issues of biological, medicinal and pharmaceutical chemistry. — 2011. — 3. — p. 3-5. [in Russian]
6. Kurkin V.A. Ratsional'nye osnovy primenenija lekarstvennyh rastenij v sovremennoj meditsine [Rational basis for the use of medicinal plants in modern medicine] / V.A. Kurkin // New medical technology. — 2008. — 6. — p. 62-67. [in Russian]
7. Mathanov I.E. Vlijanie ekstrakta suhogo *serratulacentauroidesl* na ustojchivost' zhivotnyh k gipoksii [Effect of dry extract of *serratulacentauroidesl* on the resistance of animals to hypoxia] / I.E. Mathanov, L.N. Shantanova, I.V. Sviridov et al. // Practical herbal medicine. — 2017. — 1. — p. 18-22. [in Russian]

8. Mathanov I.E. Antigipoksicheskoe dejstvie ekstrakta serratulacentauroidesl auroidesl [Antihypoxic effect of serratula centauroidesl auroidesl extract] / I.E. Mathanov // Practical herbal medicine. — 2017. — 2. — p. 5-9. [in Russian]
9. Chehani N.R. Razrabotka syr'esberegajuschego sposoba ekstragirovanija syr'ja maliny obyknovennoj i smorodiny chernoj [Development of a raw material-saving method for extracting raw raspberries and black currants] / N.R. Chehani, S.V. Kozin, V.A. Chernikov et al. // New chemical and pharmaceutical technologies. — 2012. — 184. — p. 192-197. [in Russian]
10. Tishkovets S.V. Vlijanie kompleksnogo sredstva na rezistentnost' organizma belyh krysh k gipoksijam razlichnogo geneza [The influence of a complex drug on the resistance of the body of white rats to hypoxia of various origins] / S.V. Tishkovets, Ja.G. Razuvaeva, A.A. Toropova et al. // Bulletin of Buryat State University. Medicine and pharmacy. — 2019. — 2. — p. 38-43. [in Russian]