

10. Holmbeck K., Bianco P., Yamada S. [et al.] MT1-MMP: a tethered collagenase // *Journal of Cellular Physiology*. 2004. No. 200. P. 11–19.
11. Laudanski P., Szamatowicz J., Ramel P. Matrix metalloproteinase-13 and membrane type-1 matrix metalloproteinase in peritoneal fluid of women with endometriosis // *Gynecological Endocrinology*. 2005. Vol. 21, No. 2. P. 106–110.
12. Machado D.E., Berardo P.T., Palmero C.Y. Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer diseases // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2010. Vol. 29, No. 4. P. 1–9.
13. Marion W., Kramer J., Schem C. [et al.] Differential expression of MMP-2, MMP-9 and PCNA in endometriosis and endometrial carcinoma // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012. No. 160. P. 74–78.
14. Roopali R., Yang J., Moses M.A. Matrix metalloproteinases as novel biomarkers and potential therapeutic targets in human cancer // *Journal Oncology*. 2009. Vol. 27, No. 31. P. 5287–5297.
15. Sounni N.E., Devy L., Hajitou A. [et al.] MT1-MMP expression promotes tumor growth and angiogenesis through an up-regulation of vascular endothelial growth factor expression // *FASEB Journal*. 2002. No. 16. P. 555–564.

Поступила в редакцию 02.12.2014.

#### Матриксные металлопротеиназы 14 и 17 как факторы ревазуляризации при аденомиозе

Е.В. Ткачева<sup>1</sup>, М.З. Горелик<sup>2</sup>, И.В. Дюйзен<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), <sup>2</sup> Приморское краевое патологоанатомическое бюро (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4)

**Резюме.** С помощью иммуногистохимического метода изучали локализацию матриксных металлопротеиназ (ММП) в эндометрии женщин с аденомиозом. Обнаружены селективные изменения тканевой локализации и активности ММП14 и ММП17 по сравнению с контрольными образцами эндометрия здоровых женщин в сходной стадии овариально-менструального цикла. В соединительной ткани эндометрия при аденомиозе нарастала активность ММП14, в стенке кровеносных сосудов экспрессировались ММП14 и ММП17, а в клетках маточных желез появлялась несвойственная данной стадии цикла ММП17. В совокупности данные изменения могут нарушать опорные и сигнальные свойства ткани, создавая благоприятные предпосылки для эндометриозной гетеротопии.

**Ключевые слова:** внутренний эндометриоз, матка, протеолитические ферменты, шкала иммунореактивности.

УДК 616.36-002:615.9-085.244/.246.2:615.014.425

## ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ КОМПОЗИЦИИ ЭНТЕРОСОРБЕНТА И ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА

Н.В. Плаксен, Л.В. Устинова, С.В. Степанов, А.А. Трофимова, Н.Я. Горовая

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Ключевые слова:** энтеросгель, *Vaccinium praestans*, красника, токсический гепатит.

### HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF THE COMPOSITION OF NATURAL ANTIOXIDANT AND ENTEROSORBENT

N.V. Plaksen, L.V. Ustinova, S.V. Stepanov, A.A. Trofimova, N.Y. Gorovaya

*Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)*

**Background.** To reduce the endogenous intoxication syndrome at toxic liver disease in medical practice chelators, including enterosjell, are used. To enhance the effect of enterosjell it is possible to use natural antioxidants.

**Methods.** In the experiment on mongrel male rats toxic hepatitis was simulated. The biochemical parameters of blood plasma and liver were studied in the background enteral injection of enterosjell, of syrup from the juice of Kamchatka bilberry and their composition: enterosjell and syrup from the juice of Kamchatka bilberry.

**Results.** The experimental results show a decrease in the intensity of free radical oxidation and biochemical indices normalization when intake of the antioxidant composition of enterosorbent operating more efficiently than its components separately.

**Conclusions.** The syrup from the juice of Kamchatka bilberry has such an effect due to the presence of the biologically active substances in the *Vaccinium praestans*. The results are an experimental justification of the use of enterosorbent with biologically active food supplements as a preventive or therapeutic agent for a subsidiary toxic hepatitis.

**Keywords:** enterosjell, *Vaccinium praestans*, Kamchatka bilberry, toxic hepatitis.

*Pacific Medical Journal*, 2015, No. 2, p. 73–75.

Плаксен Наталья Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармации ТГМУ; e-mail: natalya.plaksen@mail.ru

Организм человека сталкивается с огромным количеством чужеродных и токсических веществ, которые могут стать причиной заболеваний, в том числе токсического гепатита. Энтеросорбция в клинической гепатологии имеет значительные преимущества перед другими методами детоксикации [4]. Доказано, что регулярное употребление энтеросорбентов оказывает положительное влияние на общее состояние и качество жизни современного человека. Так, кремнийорганический энтеросорбент (энтеросгель), кроме избирательного связывания токсинов, обладает и мембраностабилизирующим действием.

Развитие токсических гепатитов неизменно сопровождается синдромом эндогенной интоксикации [4]. Под влиянием гепатотропных ядов инициируется перекисное окисление липидов, нарушается энергообеспечение клеток печени, возрастает активность лизосомальных гидролаз, что ведет к ухудшению функционального состояния органа, его способности обезвреживать яды и поступлению в системный кровоток большого количества токсических для организма соединений.

Ранее на базе кафедры фармации Тихоокеанского государственного медицинского университета проводилось исследование на выявление гепатопротекторного действия сиропа из плодов красники

на модели острого гепатита у экспериментальных животных [5].

Цель настоящего исследования состояла в экспериментальной оценке влияния энтеросгеля и сиропа из сока красники (*Vaccinium praestans*), содержащего антиоксиданты, на степень повреждения печени четыреххлористым углеродом.

**Материал и методы.** Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 180–230 г. Животных содержали на стандартной диете в боксированных помещениях с соблюдением всех правил Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных работах (Страсбург, 1986). Крысы были разделены на 5 групп по 10 особей в каждой:

1-я группа – интактные;

2-я группа – контроль: модель токсического гепатита;

3-я группа – опыт: модель токсического гепатита на фоне применения энтеросгеля;

4-я группа – опыт: модель токсического гепатита на фоне применения сиропа из сока красники;

5-я группа – опыт: модель токсического гепатита на фоне применения энтеросгеля с сиропом из сока красники.

Моделирование токсического гепатита осуществляли тетрахлолметаном ( $CCl_4$ ) в дозе 4 мл/кг в растворе на оливковом масле однократно в соответствии с существующими рекомендациями [2]. Изучали гепатопротекторное действие композиции: энтеросгель на основе органического кремния (ГОСТ Р 52249–2004) компании «СИЛМА» и сироп из сока плодов красники в качестве биологически активной добавки к пище. Материалами для приготовления сиропа стали свежие и замороженные плоды вакциниума превосходного, а также сахар-песок. Из отсортированных ягод получали сок путем отжима их на ручном винтовом прессе. Сок отстаивали при комнатной температуре в течение 2 суток и отфильтровывали от выпавших сопутствующих и белковых веществ. Затем из сока готовили сироп, в соотношении 64 части сахара к 34 частям сока, из плодов красники [6]. Введение сиропа (0,43 мл/кг) и энтеросгеля (0,96 г/кг) в желудок через зонд в течение 7 дней до и 5 дней после моделирования токсического гепатита. В 5-й группе животных, получавших композицию энтеросгель и сироп, компоненты вводились с промежутком в 1 час. Контрольные животные получали токсикант и эквивалентное с гепатопротектором количество растворителя (вода). Дальнейшие исследования проводили после декапитации животных под эфирным наркозом.

Для контроля состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в гомогенатах печени измеряли концентрацию малонового диальдегида (МДА) – водорастворимого продукта окислительной дегградации жирных кислот и интегральную антирадикальную активность (ИАА) в эквивалентах

Trolox на спектрофотометре Shimadzu UV-1650 PC [8]. Изучение биохимических показателей сыворотки крови, таких как активность аланиламинотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), уровень общего билирубина, осуществлялись при помощи ВС-200 «Миндрест». Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием метода вариационных рядов и критерия Стьюдента.

**Результаты исследования.** При острой патологии печени, в том числе при поражении тетрахлолметаном, нарушается функция антиоксидантной системы, параллельно прогрессирует образование свободных радикалов и в липидных экстрактах гомогенатов печени возрастает количество малонового диальдегида. В эксперименте происходила активация свободнорадикального окисления, на что указывало повышение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови животных контрольной группы в 2 раза, и параллельно этому в 1,5 раза уменьшался индекс интегральной антирадикальной активности. Введение энтеросгеля, сиропа красники, энтеросгеля с сиропом красники уменьшало концентрацию малонового диальдегида на 34, 30 и 41 %, соответственно. Достоверное снижение уровня продуктов перекисаации сопровождалось повышением интегральной антирадикальной активности в 1,7 раза во всех опытных группах, получавших энтеросгель в различных комбинациях, и наблюдалась тенденция к его повышению в группе, получавшей только сироп красники (табл. 1).

Результаты определения уровней трансаминаз при остром тетрахлолметановом гепатите указывали на их массивный выход в кровь. В сыворотке крови контрольных животных активность АлАТ и АсАТ повышалась в 2,3 и 2,8 раза, соответственно. В группе контрольных крыс также наблюдали достоверное увеличение содержания общего билирубина (в 1,2 раза по сравнению с интактной группой). Введение энтеросгеля с сиропом способствовало нормализации биохимических показателей на фоне токсического поражения печени и некоторому (недостоверному) снижению уровня АлАТ. В 3-й группе животных, получавших только энтеросгель, концентрация АсАТ снижалась в 1,9 раза. В крови 4-й группы крыс,

**Таблица 1**  
Влияние энтеросгеля и сиропа из сока красники на содержание МДА и ИАА в гомогенатах печени после введения  $CCl_4$  ( $M \pm m$ )

Группа	МДА, нмоль/г	ИАА, моль/г
1-я	26,50±0,32	6,70±0,51
2-я	49,80±0,53 <sup>1</sup>	4,30±0,37 <sup>1</sup>
3-я	32,90±0,35 <sup>2</sup>	7,20±0,39 <sup>2</sup>
4-я	34,80±0,41 <sup>2</sup>	5,40±0,43
5-я	29,40±0,59 <sup>2</sup>	7,50±0,40 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Разница с 1-й группой статистически значима.

<sup>2</sup> Разница со 2-й группой статистически значима.

Таблица 2

Влияние энтеросгеля и сиропа из сока красники на биохимические показатели сыворотки крови после введения  $CCl_4$  ( $M \pm m$ )

Группа	Общий билирубин, мкмоль/л	АлАТ, ед./л	АсАТ, ед./л	АсАТ/АлАТ
1-я	2,6±0,3	73,7±7,3	216,0±19,0	2,9
2-я	3,8±0,5 <sup>1</sup>	86,0±8,9	482,0±44,8 <sup>1</sup>	5,6
3-я	2,6±0,3	71,3±4,5	255,0±52,0 <sup>2</sup>	3,6
4-я	2,2±0,1 <sup>2</sup>	70,0±4,5	230,0±9,0 <sup>2</sup>	3,3
5-я	3,5±0,4	74,0±7,3	330,0±67,0	4,5

<sup>1</sup> Разница с 1-й группой статистически значима.

<sup>2</sup> Разница со 2-й группой статистически значима.

получавших сироп красники, наблюдалась только тенденция к снижению биохимических показателей. Возможно, это связано с непродолжительным курсом лечения. Диагностическое значение имеет не только содержание в крови трансаминаз, но и их соотношение (коэффициент де Ридиса) [1]. В опытной группе, получавшей энтеросгель с сиропом соотношение АсАТ/АлАТ оказалось в 1,6 раза меньше, чем в контроле (табл. 2).

**Обсуждение полученных данных.** Приведенные данные свидетельствуют о том, что исследованный энтеросорбент в комплексе с сиропом из сока красники снижал образование малонового диальдегида и повышал интегральную антирадикальную активность при токсическом поражении печени. Энтеросорбенты – препараты, обладающие высокой сорбционной способностью, свойством связывать и выводить из желудочно-кишечного тракта экзогенные и эндогенные токсины путем абсорбции, адсорбции, ионного обмена или комплексообразования [4, 7]. В состав сиропа входят полифенольные соединения, которые активировали функцию естественной антиоксидантной защиты и, взаимодействуя со свободными радикалами, останавливали процесс образования вторичных продуктов липопероксидации [3, 5]. Сочетание детоксикационного действия лекарственного препарата (энтеросорбента) с гепатопротектором растительного происхождения (сиропа из сока плодов вакциниума превосходного) позволяет проводить эффективную терапию заболеваний печени.

Результаты исследования служат экспериментальным обоснованием использования комбинации энтеросгеля с сиропом из плодов красники в качестве профилактического или вспомогательного лечебного средства при токсическом гепатите.

## Выводы

На фоне токсического поражения организма высокоагрессивным прооксидантом пероральное введение энтеросгеля с сиропом из сока красники, заметно отразилось на состоянии печени. По нашим данным, композиция энтеросорбента с пищевой добавкой

проявляет свойства эффективного антиоксиданта: препятствует накоплению в печени вторичных продуктов липопероксидации, активирует функцию естественной антиокислительной защиты.

Способностью исследованного энтеросорбента связывать в желудочно-кишечном тракте токсичные вещества, накапливающиеся при данной интоксикации, объясняются физиологические эффекты энтеросгеля. Биохимические показатели свидетельствуют о выраженном фармакологическом эффекте при назначении энтеросгеля и сиропа красники. Используемая комбинация защищает гепатоциты при действии тетрахлорметана, снижает активность трансаминаз в сыворотке крови и ослабляет холестаза, снижая гипербилирубинемия.

## Литература

1. Ананич И.В., Дерхо М.А. Биохимическая характеристика крови крыс // Ветеринарная клиника. 2008. № 10. С. 18–19.
2. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Доклиническое изучение гепатозащитных средств // Вестник Фармакологического комитета. 1999. № 2. С. 9–12.
3. Куркин В.А., Кулагин О.Л., Додонов Н.С. [и др.] Антиоксидантная активность некоторых тонизирующих и гепатопротекторных фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды // Растительные ресурсы. 2008. Т. 44, № 1. С. 122–130.
4. Николаев В.Г., Михайловский С.В., Николаева В.В. [и др.] Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее // Вісник проблем біології і медицини. 2007. В. 4. С. 7–17.
5. Плаксен Н.В., Степанов С.В., Устинова Л.В. Гепатопротекторное действие сиропа из плодов вакциниума превосходного // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 59–61.
6. Сиропа. Общие технические условия: сборник рецептур на сиропа по ГОСТ 28499–90. М.: АгроНИИТЭИММП. 132 с.
7. Хотимченко Ю.С. Энтеросорбенты: учебное пособие. Владивосток: Медицина ДВ. 2006. 120 с.
8. Buege J.L., Aust S.D. Microsomal lipid peroxidation // Methods in Enzymology. Academic Press. 1978. P. 302–310.

Поступила в редакцию 16.03.2015.

## Гепатопротекторный эффект композиции энтеросорбента и природного антиоксиданта

Н.В. Плаксен, Л.В. Устинова, С.В. Степанов, А.А. Трофимова, Н.Я. Горова

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Резюме.** Эффективность энтеросгеля с сиропом из сока плодов красники (*Vaccinium praestans*) изучали на беспородных крысах с экспериментальным токсическим гепатитом. Результаты эксперимента свидетельствуют о снижении интенсивности свободнорадикального окисления, нормализации биохимических показателей при введении композиции энтеросорбента с антиоксидантом, действующей более эффективно, чем ее компоненты по отдельности. Действие сиропа из сока плодов красники связано наличием комплекса биологически активных веществ, входящих в состав *Vaccinium praestans*. Полученные результаты являются экспериментальным обоснованием использования энтеросорбента с биологически активной добавкой к пище в качестве профилактического или вспомогательного лечебного средства при токсическом гепатите.

**Ключевые слова:** энтеросгель, *Vaccinium praestans*, красника, токсический гепатит.