

УДК 547-30 : 615.27

ВЛИЯНИЕ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТОГО УГЛЕРОДА НА ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ КРОВИ КРЫС И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО КОРРЕКЦИИ ПРИРОДНЫМИ РАСТИТЕЛЬНЫМИ ПОЛИФЕНОЛАМИ

Е.С. Другова¹, Н.Ф. Кушнерова¹,
С.Е. Фоменко¹, В.Г. Спрыгин¹,
Л.Н. Лесникова¹, В.Ю. Мерзляков¹,
Т.В. Момот²

¹ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН, 690041, г. Владивосток, Российская Федерация

²Дальневосточный федеральный университет, 690000, г. Владивосток, Российская Федерация

Показана возможность восстановления липидного обмена крови крыс после интоксикации четыреххлористым углеродом с помощью экстракта из калины «Калифен[®]» и препарата сравнения «Легалон[®]». Проведен эксперимент на белых крысах-самцах линии Вистар, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на 5 групп: 1-я группа - контроль; 2-я группа - введение четыреххлористого углерода в течение 4 суток; 3-я группа - введение четыреххлористого углерода в течение 4 суток, с последующей отменой в течение 7 суток; 4-я группа - введение четыреххлористого углерода в течение 4 суток, затем введение калифена в течение 7 суток; 5-я группа - введение четыреххлористого углерода в течение 4 суток, далее введение легалона в течение 7 суток. Установлено, что интоксикация четыреххлористым углеродом сопровождалась развитием выраженной гиперхолестеринемии, увеличением содержания суммарной фракции липопротеинов очень низкой и низкой плотности, при одновременном снижении концентрации липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови. Отмечалось снижение основных структурных фосфолипидов и метаболически активных фракций, увеличение количества триацилглицеринов, свободных жирных кислот, лизофосфолипидов. В период отмены четыреххлористого углерода в течение 7 суток показатели липидного обмена не восстановились, что свидетельствует о сохранении свободно-радикальных реакций даже в отсутствие токсиканта. Введение животным калифена и препарата сравнения легалона в условиях отмены токсического агента способствовало тенденции к восстановлению изученных показателей до контрольных значений, но наиболее выраженный эффект проявлялся у экстракта калины «Калифен[®]».

Ключевые слова: четырёххлористый углерод, кровь, липопротеины, нейтральные липиды, фосфолипиды, легалон, калифен.

Введение. Четыреххлористый углерод (CCl₄) широко используется в промышленности как растворитель масел, жиров, каучука, а также для чистки и обезжиривания одежды в быту и производственных условиях [1]. Из-за высокой токсичности его относят к промышленным ядам. Профессиональные отравления возможны при

поступлении паров CCl₄ через дыхательные пути, приеме внутрь или при длительном контакте с кожей. Интоксикация CCl₄ сопровождается выраженным гепатотоксическим действием. Механизм повреждающего действия основан на образовании активных радикалов (трихлорметил- и трихлорметилпероксилрадикал, супероксидани-

Другова Елена Сергеевна (Drugova Elena Sergeevna), кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУН Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева, drug-2005.84@mail.ru

Кушнерова Наталья Федоровна (Kushnerova Natalya Fedorovna), доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН, nkushnerova@poi.dvo.ru

Фоменко Светлана Евгеньевна (Fomenko Svetlana Evgenievna), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН, sfomenko@poi.dvo.ru

Спрыгин Владимир Геннадьевич (Sprugin Vladimir Gennadievich), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН, vsprugin@poi.dvo.ru

Лесникова Лариса Николаевна (Lesnikova Larisa Nikolaevna), кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН, lesnikova@poi.dvo.ru

Мерзляков Валерий Юрьевич (Merzlyakov Valery Yurievich), научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУН Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева ДВО РАН, vum77@mail.ru

Момот Татьяна Викторовна (Momot Tatiana Viktorovna), кандидат медицинских наук, директор департамента биохимии и биофизики Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета, momot@dvfu.ru

он), которые возникают при его инактивации в системе цитохрома P450, развитием окислительного стресса [2]. Из-за подавления активности ферментов антиоксидантной защиты активируется перекисное окисление жирных кислот мембранных фосфолипидов, повышается проницаемость мембран и происходит выход ферментов из гепатоцитов в кровь [3]. Эффективным способом защиты организма от токсического действия является профилактическое использование растительных препаратов, содержащих комплексы полифенолов, обладающих способностью гасить свободнорадикальные реакции [4]. К таким препаратам относится экстракт «Калифен®» (свидетельство на товарный знак № 228327), выделенный из калины (*Viburnum sargentii* Koehne) и запатентованный как средство, обладающее антирадикальной активностью (патент № 2220614). В составе экстракта содержится широкий диапазон полифенольных соединений: флавонолы, катехины, лейкоантоцианы, олигомерные проантоцианидины, таннины, лигнин и др., которые составляют 65 % сухого остатка экстракта [5].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния четыреххлористого углерода на показатели липидного обмена крови крыс и возможность их коррекции полифенольными соединениями из калины и легалона.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использовали самцов белых крыс линии «Вистар» (питомник Столбовая, Московская область) с массой тела 180-200 г, содержащихся в условиях вивария на стандартном рационе питания, при естественном освещении и постоянной температуре воздуха 20-22°C. Экспериментальную модель интоксикации животных четыреххлористым углеродом воспроизводили согласно руководству [6]. Животным в дорсальную шейную складку вводили 50% раствор CCl_4 на оливковом масле в дозе 2 мл/кг в течение 4 суток. Начиная с 5 суток эксперимента одной группе крыс внутрижелудочно через зонд в течение 7 суток вводили экстракт из калины калифен, а другой - коммерческий полифенольный гепатопротектор «Легалон®» (MADAUS AG, Германия) выделен из экстракта расторопши, принятый в качестве препарата сравнения. Препараты вводили в дозе 100 мг общих полифенолов/кг массы животного (в виде взвеси в 1% растворе крахмала), что соответствует известной терапевтической дозе для полифенольных гепатопротекторов [6]. Объем введенного препарата составлял 0,4 мл на одно животное. Животные были разделены на 5 групп по 10 крыс в каждой: 1 группа - контроль (интактные животные); 2 группа - введение CCl_4 в течение 4 суток; 3 группа - введение CCl_4 в течение 4 суток, затем 7 суток без токсиканта (отмена); 4 группа - введение CCl_4 в течение 4 суток,

введение калифена в течение 7 суток; 5 группа - введение CCl_4 в течение 4 суток, затем введение легалона в течение 7 суток. Крыс всех групп, кроме 2-й, служившей показателем эффективности модели токсического гепатита, выводили из эксперимента на 12-е сутки утром методом декапитации под лёгким эфирным наркозом с соблюдением «Правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Исследование одобрено комиссией по вопросам этики Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева ДВО РАН.

Экстракты общих липидов из сыворотки крови готовили в соответствии с общепринятым методом [7]. Фракционное распределение фосфолипидов осуществляли методом двумерной микротонкослойной хроматографии на силикагеле [8, 9], используя систему растворителей, предложенную G. Rouser et al., [10]. Разделение нейтральных липидов проводили методом одномерной микротонкослойной хроматографии на силикагеле [11]. Количественное содержание отдельных фракций выражали в процентах от их суммы. Суммарное содержание липопротеинов очень низкой и низкой плотности определяли турбидиметрическим методом, липопротеины высокой плотности - методом осаждения липопротеинов низкой плотности гепарином [12]. Количественные данные обрабатывали с использованием статистического пакета InStat 3,0 (GraphPad. Software Inc. USA, 2005) со встроенной процедурой проверки соответствия выборки закону нормального распределения. Для определения статистической значимости различий в зависимости от параметров распределения использовали параметрический t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Введение четыреххлористого углерода в течение 4 суток сопровождалось рассогласованием компонентов липидной составляющей сыворотки крови крыс по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Отмечалось снижение количества общих фосфолипидов на 28% ($p < 0,001$) и увеличение общего холестерина на 19% ($p < 0,01$), что обусловило рост коэффициента ХС/ФЛ на 64% ($p < 0,001$). Увеличение количества холестерина связано с активацией его биосинтеза из ацетил-КоА, образующегося при окислении жирных кислот в результате активации периферического липолиза в жировой ткани под действием химического стресса на фоне угнетения его митохондриального окисления [13]. Воздействие CCl_4 вызывает сдвиги в липопротеиновом спектре сыворотки крови крыс, проявляющиеся в снижении уровня липопротеинов высокой плотности на 27% ($p < 0,001$) при од-

Таблица 1

Влияние интоксикации четырёххлористым углеродом на показатели липидного обмена крови крыс и его коррекция экстрактом «Калифен®» и препаратом сравнения «Легалон®»

Показатели	1 группа Контроль	2 группа CCl ₄	3 группа Отмена CCl ₄	4 группа Отмена калифен	5 группа Отмена +легалон
Общие фосфолипиды (% от общих липидов)	15,35 ±0,38	11,12 ±0,56 ³	10,94 ±0,51 ³	14,77 ±0,52 ^б	13,07 ±0,41 ^{1,6,*}
Холестерин (% от общих липидов)	14,82 ±0,61	17,63 ±0,53 ²	17,49 ±0,37 ²	15,02 ±0,51 ^б	15,80 ±0,50
ХС/ФЛ	0,97 ±0,02	1,59 ±0,03 ³	1,60 ±0,03 ³	1,02 ±0,02 ^б	1,21 ±0,03 ^{3,б}
ЛПОНП+ЛПНП (г/л)	3,80 ±0,13	6,05 ±0,13 ³	6,24 ±0,15 ³	4,10 ±0,12 ^б	5,11 ±0,07 ^{3,б,***}
ЛПВП (г/л)	3,26 ±0,08	2,37 ±0,07 ³	2,32 ±0,04 ³	3,34 ±0,07 ^б	2,78 ±0,04 ^{3,б,***}

Примечание: здесь и в табл. 2 различия статистически значимы при: 1 - $p < 0,05$; 2- $p < 0,01$; 3- $p < 0,001$ по сравнению с контролем. а - $p < 0,05$; б - $p < 0,01$; в - $p < 0,001$ по сравнению с 3-й группой. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с 4-й группой. ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП - липопротеины низкой плотности; ЛПВП - липопротеины высокой плотности. ХС - холестерин, ФЛ - фосфолипиды

новременном увеличении суммарной фракции липопротеинов очень низкой и низкой плотности на 59% ($p < 0,001$). То есть, интоксикация CCl₄ формирует выраженную картину дислипидемии.

Одновременно отмечалось повышение уровня триацилглицеринов на 12% ($p < 0,05$) и свободных жирных кислот на 26% ($p < 0,001$) (табл. 2). Известно, что в результате активации периферического липолиза увеличивается поток жирных кислот и глицерина в печень с их последующим ресинтезом в ТАГ и формированием ЛПНП [14]. Кроме того, под действием ЧХУ происходит угнетение этерифицирующей функции печени, что подтверждается снижением количества эфиров холестерина на 17% ($p < 0,001$) и эфиров жирных кислот на 18% ($p < 0,001$), а также превращению триацилглицеринов в фосфолипиды.

Анализ фосфолипидного спектра сыворотки (табл. 2) показал увеличение лизофосфатидилхолина на 41% ($p < 0,001$) и лизофосфатидилэтаноламина на 71% ($p < 0,001$) при одновременном снижении основных структурных компонентов мембран - фосфатидилхолина на 5% ($p < 0,05$) и фосфатидилэтаноламина на 24% ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой активности фосфолипаз. Также отмечалось снижение количества фосфатидилинозита на 72% ($p < 0,001$) и фосфатидилсерина на 49% ($p < 0,001$), которые имеют важное значение для функционирования мембраносвязанного фермента Na⁺-K⁺-АТФазы [15]. Следует отметить снижение количества дифос-

фатидилглицерина на 11% ($p < 0,01$), необходимо для функционирования ферментов дыхательной цепи и транспортных АТФаз [16].

Обращает на себя внимание повышение количества сфингомиелина на 27% ($p < 0,001$), что является компенсаторной реакцией на повышение проницаемости мембран [17].

В период отмены токсиканта (3 группа) исследуемые показатели к норме не возвращались. Так, оставался достоверно повышенный уровень общего холестерина (на 18% по сравнению с контролем, $p < 0,01$), а также суммарной фракции липопротеинов низкой плотности (на 64%, $p < 0,001$) и сниженный уровень липопротеинов высокой плотности (на 29%, $p < 0,001$). В ряду нейтральных липидов отмечалось еще большее увеличение количества триацилглицеринов относительно контрольных величин (на 18%, $p < 0,01$) и свободных жирных кислот (на 38%, $p < 0,001$). Количество холестерина и фосфолипидных фракций сохранилось на уровне таковых показателей во 2-й группе, тогда как количество эфиров холестерина снизилось на 25% ($p < 0,001$) относительно контроля.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в организме сохраняются свободнорадикальные процессы и активация фосфолипаз даже в отсутствие действия токсиканта.

Введение калифена и легалона (4 и 5 группы) сопровождалось тенденцией к восстановлению изученных показателей, но степень выраженности нормализующего эффекта в ряде случаев была

Таблица 2

Влияние интоксикации четырёххлористым углеродом на нейтральные и фосфолипидные фракции сыворотки крови крыс и их коррекция экстрактом «Калифен» и препаратом сравнения «Легалон»

Фракции липидов	1 группа Контроль	2 группа CCl ₄	3 группа Отмена CCl ₄	4 группа Отмена +калифен	5 группа Отмена +легалон
Нейтральные липиды					
Триацилглицерины	21,36 ±0,54	24,11 ±0,721	25,12 ±0,612	21,70 ±0,636	22,30 ±0,64в
Свободные жирные кислоты	6,53 ±0,25	8,24 ±0,303	9,00 ±0,163	6,62 ±0,17в	7,40 ±0,241,в,*
Эфиры жирных кислот	24,07 ±0,68	19,73 ±0,443	20,06 ±0,513	23,72 ±0,50в	22,62 ±0,46а
Холестерин	14,82 ±0,61	17,63 ±0,532	17,49 ±0,372	15,02 ±0,51а	15,80 ±0,50
Эфиры холестерина	24,15 ±0,48	20,02 ±0,613	18,43 ±0,523	23,80 ±0,47в	22,12 ±0,501,в,*
Остаточная фракция	9,07 ±0,44	10,27 ±0,51	9,90 ±0,60	9,14 ±0,48	9,76 ±0,50
Фосфолипиды					
Фосфатидилхолин	64,15 ±0,73	60,94 ±0,831	61,07 ±0,84	63,85 ±0,72	63,10 ±0,77
Лизофосфатидилхолин	8,17 ±0,31	11,55 ±0,403	12,00 ±0,473	9,00 ±0,386	9,69 ±0,282,а
Сфингомиелин	9,00 ±0,36	11,50 ±0,413	11,82 ±0,473	9,13 ±0,32в	9,46 ±0,31в
Фосфатидилэтаноламин	10,34 ±0,54	7,85 ±0,313	7,37 ±0,263	9,92 ±0,29в	9,70 ±0,27в
Лизофосфатидилэтаноламин	2,17 ±0,03	3,71 ±0,073	3,74 ±0,073	2,30 ±0,06в	2,40 ±0,12в
Фосфатидилинозит	3,44 ±0,06	2,48 ±0,143	2,42 ±0,043	3,38 ±0,06в	3,40 ±0,05в
Фосфатидилсерин	1,16 ±0,01	0,57 ±0,033	0,55 ±0,043	1,07 ±0,03в	0,86 ±0,033,в,***
Дифосфатидилглицерин	1,57 ±0,02	1,40 ±0,032	1,03 ±0,053	1,35 ±0,04в	1,39 ±0,023,в

различна. Наиболее выраженный эффект восстановления изученных биохимических показателей проявлялся при введении калифена, тогда как при введении легалона отмечались достоверные различия с контролем (табл. 1). Сохранялся низкий уровень общих фосфолипидов (на 15%, $p < 0,05$) и липопротеинов высокой плотности (на 15%, $p < 0,001$), а также повышенное значение коэффициента ХС/ФЛ (на 25%, $p < 0,001$) и суммарной величины липопротеинов низкой плотности (на 34%, $p < 0,001$). В то же время, сравнение исследуемых значений в 4-й и 5-й группах с таковыми

в 3-й группе (отмена CCl₄) показало достоверные различия. Так, введение калифена и легалона сопровождалось ростом значений общих фосфолипидов и липопротеинов высокой плотности при одновременном снижении количества холестерина, коэффициента холестерин/фосфолипиды и суммарной фракции липопротеинов низкой плотности. При сравнении эффектов действия калифена и легалона (сравнение 4-й и 5-й групп) следует отметить более выраженный эффект у калифена, так как количество общих фосфолипидов в этой группе было выше таковой вели-

ны при введении легалона на 12% ($p < 0,05$), липопротеинов высокой плотности – на 17% ($p < 0,001$) и сниженное количество суммарной фракции липопротеинов низкой плотности на 25% ($p < 0,001$). В ряду нейтральных липидов обращает на себя внимание более низкое значение свободных жирных кислот (на 12%, $p < 0,05$), чем таковое при введении легалона и более высокий уровень эфиров холестерина (на 7%, $p < 0,005$), что свидетельствует о восстановлении этерифицирующей функции печени. Среди фосфолипидных фракций следует отметить повышенный на 20% ($p < 0,001$) уровень фосфатидилсерина, чем в 5-й группе, необходимый для функционирования мембраносвязанных ферментов.

На основании полученных результатов следует, что полифенольный экстракт «Калифен®» и препарат сравнения «Легалон®» способствуют восстановлению липидного обмена крови крыс после интоксикации четыреххлористым углеродом. Биохимический механизм обусловлен способностью растительных полифенолов улавливать свободные и кислородные радикалы, образуя при этом стабильные соединения, что в значительной степени сдерживает процессы перекисного окисления липидов и снимает состояние оксидативного стресса [18]. При анализе величин отклонений исследованных биохимических параметров при введении растительных препаратов от таковых величин при непосредственной интоксикации были выявлены наиболее значимые эффекты у экстракта «Калифен®». Следует отметить, что в составе экстракта «Калифен®» содержатся фенольные соединения с двумя ароматическими кольцами: кверцетин, кверцетин-3-О-рутинозид, кверцетин-3-О-гликозид, олигомерные проантоцианидины, обладающие высокой биодоступностью и антиради-

кальной активностью. В состав легалона входит активная группа изомерных флавоноидных соединений (силибинин, силикристин, силидианин), не образующих олигомерных форм. Меньшая эффективность легалона связана с очень низкой биодоступностью компонентов, входящих в его состав из-за ограниченной их растворимости в водной фазе [19] и, следовательно, низкой абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Профилактический прием экстракта «Калифен®» возможно позволит эффективно бороться с последствиями комплексного воздействия химических веществ, что, безусловно, увеличит профессиональное и биологическое долголетие людей, проживающих и работающих в зонах техногенных катастроф и в экологически неблагоприятных регионах.

Выводы:

1. Токсическое действие СС14 сопровождается дислипидопроteinемией, гиперхолестеринемией, триглицеринемией, рассогласованием величин фракций нейтральных и фосфолипидов в сыворотке крови крыс.

2. В период отмены интоксикации СС14 в течение 7 суток исследуемые показатели к норме не возвращались: сохранялся повышенный уровень общего холестерина, суммарной фракции липопротеинов очень низкой и низкой плотности, триацилглицеринов, свободных жирных кислот и сниженный уровень эфиров холестерина, что определяет угнетение этерифицирующей функции печени.

3. Введение экстракта из калины «Калифен®» и препарата сравнения «Легалон®» сопровождалось восстановлением исследуемых биохимических параметров, но более выраженный эффект отмечался у калифена за счет присутствия в его составе олигомерных форм полифенолов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Занавескин Л.Н., Першикова Е.В., Конорев О.А. Переработка четыреххлористого углерода и содержащих его отходов в хлористый метил. Технология органических веществ. 2006; 12: 10-21.
2. Кравченко Л.В., Трусов Н.В., Усакова М.А., Аксенов И.В., Авреньева Л.И., Гусева Г.В., и др. Характеристика токсического действия четыреххлористого углерода как модели окислительного стресса. Токсикологический вестник. 2009; 1: 12-17.
3. Момот Т.В., Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е. Профилактика нарушений липидного обмена печени при интоксикации сероуглеродом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2013; 2 (52): 57-59.
4. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е. Влияние профилактического применения олигомерных проантоцианидинов на липидный обмен и антирадикальную активность печени крыс при поражении четыреххлористым углеродом. Сибирский медицинский журнал. 2013; 1: 60-63.
5. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф. Калина – новый нетрадиционный источник олигомерных проантоцианидинов. Химико-фармацевтический журнал. 2004; 38 (2): 41-45.
6. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Доклиническое изучение гепатозащитных средств. Вед. фарм. ком. 1999; 2: 9-12.
7. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue. 1957; 226: 497-509.
8. Svetachev V.I., Vaskovsky V.E. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids. J. Chromatography. 1972; 67 (2): 376-378.
9. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.Y., Vasenden I.M. A universal reagent for phospholipid analyses. J. Chromatography. 1975; 114: 129-141.
10. Rouser G., Kritchevsky G., Yamamoto A. Column chromatographic and associated procedures for separation and determination of phosphatides and glycolipids. Lipid chromatography. Anal. N.Y.: Dekker. 1967; 1: 99-162.
11. Amenta J.S. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography. J. Lipid Res. 1964; 5 (2): 270-272.
12. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. 2-е изд. Минск: Беларусь; 1982.
13. Boll M., Weber L.W., Becker E., Stampf A. Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. Z. Naturforsch C. 2001; 56 (7-8): 649-59.
14. Момот Т.В., Кушнерова Н.Ф., Рахманин Ю.А. Профилактика нарушения биохимических показателей в крови крыс при экспериментальном стрессе. Гигиена и санитария. 2016; 95 (7): 678-681.
15. Satoh T., Cohen H.T., Katz A.I. Intracellular signaling in the regulation of renal Na-K-ATP-ase. II. Role of eicosanoids. J. Clin. Invest. 1993; 91: 409-415.
16. Berson A., Fau D., Fornacciari R., Degove-Goddard P., Sutton A., Descatoire V., et al. Mechanisms for experimental buprenorphine hepatotoxicity: major role of mitochondrial dysfunction versus metabolic activation. Hepatology. 2001; 34 (2): 261-9.
17. Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф. Экспериментальная оценка токсического влияния ацетона на метаболические реакции печени в условиях повышенной влажности воздуха. Токсикологический вестник. 2013; 2 (11): 9-14.
18. Gresele P., Cerletti C., Guglielmini G., Pignatelli P., de Gaetano G., Violi F. Effects of resveratrol and other wine polyphenols on vascular function: an update. J. Nutr. Biochem. 2011; 22 (3): 201-211.
19. Kim M., Yang S.G., Kim J.M., Lee J.W., Kim Y.S., Lee J.I. Silymarin suppresses hepatic stellate cell activation in a dietary rat model of non-alcoholic steatohepatitis: analysis of isolated hepatic stellate cells. Int. J. Mol. Med. 2012; 30 (3): 473-479.

REFERENCES:

- Zanaveskin L.N., Pershikova E.V., Konorev O.A. Processing of carbon tetrachloride and waste containing it into methyl chloride. Technology of organic substances. 2006; 12: 10-21 (in Russian).
- Kravchenko L.V., Trusov N.V., Usakova M.A., Aksenov I.V., Avren'yeva L.I., Guseva G.V., i dr. Characteristic of the toxic effect of carbon tetrachloride as a model of oxidative stress. Toksikologicheskii vestnik. 2009; 1: 12-17 (in Russian).
- Momot T.V., Kushnerova N.F., Fomenko S.Ye. Prevention of violations of lipid metabolism of the liver in case of intoxication with carbon disulphide. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2013; 2 (52): 57-59 (in Russian).
- Sprygin V.G., Kushnerova N.F., Fomenko S.Ye. Influence of prophylactic use of oligomeric proanthocyanidins on lipid metabolism and antiradical activity of rat liver in case of damage by carbon tetrachloride. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2013; 1: 60-63 (in Russian).
- Sprygin V.G., Kushnerova N.F. Kalina is a new unconventional source of oligomeric proanthocyanidins. Khimiko - farmatsevticheskii zhurnal. 2004; 38 (2): 41-45 (in Russian).
- Vengerovskiy A.I., Markova I.V., Saratikov A.S. Preclinical study of hepatoprotective agents. Ved. farm. kom. 1999; 2: 9-12 (in Russian).
- Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue. 1957; 226: 497-509.
- Svetachev V.I., Vaskovsky V.E. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids. J. Chromatography. 1972; 67 (2): 376-378.
- Vaskovsky V.E., Kostetsky E.Y., Vasenden I.M. A universal reagent for phospholipid analyses. J. Chromatography. 1975; 114: 129-141.
- Rouser G., Kritchevsky G., Yamamoto A. Column chromatographic and associated procedures for separation and determination of phosphatides and glycolipids. Lipid chromatography. Anal. N.Y.: Dekker. 1967; 1: 99-162.
- Amenta J.S. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography. J. Lipid Res. 1964; 5 (2): 270-272.
- Kolb V.G., Kamyshnikov V.S. Handbook of Clinical Chemistry. 2 izd., Minsk: Belarus; 1982 (in Russian).
- Boll M., Weber L.W., Becker E., Stampfl A. Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. Z. Naturforsch C. 2001; 56 (7-8): 649-59.
- Momot T.V., Kushnerova N. F., Rakhmanin Yu. A. Prevention of the violation of biochemical parameters in the blood of rats with experimental stress. Gigiyena i sanitariya. 2016; 95 (7): 678-681 (in Russian).
- Satoh T., Cohen H.T., Katz A.I. Intracellular signaling in the regulation of renal Na-K-ATP-ase. II. Role of eicosanoids. J. Clin. Invest. 1993; 91: 409-415.
- Berson A., Fau D., Fornacciarri R., Degove-Goddard P., Sutton A., Descatoire V., et al. Mechanisms for experimental buprenorphine hepatotoxicity: major role of mitochondrial dysfunction versus metabolic activation. Hepatology. 2001; 34 (2): 261-9.
- Fomenko S.Ye., Kushnerova N.F. Experimental assessment of the toxic effect of acetone on the metabolic reactions of the liver in conditions of high humidity. Toksikologicheskii vestnik. 2013; 2 (11): 9-14 (in Russian).
- Gresele P., Cerletti C., Guglielmini G., Pignatelli P., de Gaetano G., Violi F. Effects of resveratrol and other wine polyphenols on vascular function: an update. J. Nutr. Biochem. 2011; 22 (3): 201-211.
- Kim M., Yang S.G., Kim J.M., Lee J.W., Kim Y.S., Lee J.I. Silymarin suppresses hepatic stellate cell activation in a dietary rat model of non-alcoholic steatohepatitis: analysis of isolated hepatic stellate cells. Int. J. Mol. Med. 2012; 30 (3): 473-479.

E.S. Drugova¹, N.F. Kushnerova¹, S.E. Fomenko¹, V.G. Sprygin¹, L.N. Lesnikova¹, V.Yu. Merzlyakov¹, T.V. Momot²

EFFECT OF CARBON TETRACHLORIDE ON THE LIPID COMPOSITION OF RAT'S BLOOD AND ITS CORRECTION BY NATURAL HERBAL POLYPHENOLS

¹V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute FEBRAS, 690041, Vladivostok, Russian Federation

²Far Eastern Federal University, 690000, Vladivostok, Russian Federation

The possibility of blood lipid metabolism recovery in rats after intoxication with carbon tetrachloride using Kalifen[®] extract from viburnum and the comparison preparation Legalon[®] has been shown. The experiments were conducted on male white rats of the Wistar line in standard vivarium conditions. Animals were divided into 5 groups: 1st group - control; 2nd group - introduction of carbon tetrachloride for 4 days; 3rd - introduction of carbon tetrachloride for 4 days followed by cancellation within 7 days; 4th group - introduction of carbon tetrachloride for 4 days followed by introduction of Kalifen[®] for 7 days; 5th - introduction of carbon tetrachloride for 4 days followed by introduction of Legalon[®] for 7 days.

It has been found that intoxication with carbon tetrachloride was accompanied by the development of severe hypercholesterolemia, as well as the increase in the content of the total fraction of lipoproteins of very low density with reducing the concentration of high density lipoproteins in the serum. There were a decrease in the main structural phospholipids and metabolically active fractions, an increase in the number of triacylglycerols, free fatty acids, and lysophospholipids.

During the cancellation of carbon tetrachloride within 7 days lipid metabolism indicators did not recover, indicating that free-radical reactions occur even in the absence of the toxicant. The introduction of Kalifen[®] and Legalon[®] in animals under the conditions of the withdrawal of the toxicant contributed to the recovery of the studied parameters to control values, but the most pronounced effect has been manifested using Kalifen[®].

Keywords: carbon tetrachloride, blood, lipoproteins, neutral lipids, phospholipids, Legalon[®], Kalifen[®].

Материал поступил в редакцию 10.12.2018 г.

