

УДК 615.322:582.284:547.477.2].015.42:612.397.2.085.2

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОНЕНТОВ ДЕРЕВООБРАЗУЮЩИХ БАЗИДИОМИЦЕТОВ

© 2012 Л.М. Макарова, В.Е. Погорелый, А.Ю. Айрапетова, Д.И. Нечипасова

Пятигорский филиал Волгоградского государственного медицинского университета

Поступила в редакцию 02.10.2012

Проведено сравнительное исследование противогипоксической активности агарициновой кислоты, порошка трутовика и препарата «Бефунгин». Установлено, что агарициновая кислота не влияет, а порошок трутовика и «Бефунгин» снижают устойчивость животных к дефициту кислорода при острой гемической и гистотоксической гипоксии. Применение объектов исследования в условиях хронической тканевой гипоксии препятствует дистрофии внутренних органов. В работе высказывается предположение о адаптогенном действии компонентов деревообразующих базидиомицетов.

Ключевые слова: агарициновая кислота, трутовик, бефунгин, гипоксия

Постоянное психоэмоциональное напряжение, хроническое переутомление приводит к истощению резервов организма. Физическое и психическое здоровье, успешность творчества, умственная работоспособность во многом зависят от адаптационного потенциала индивида, который обуславливается устойчивостью к гипоксии [7]. Практически при всех нарушениях сердечнососудистой системы, лёгких, системы крови, отравлениях изменяется либо доставка, либо утилизация кислорода. Классические химически синтезированные антигипоксанты, обычно косвенно снижающие последствия гипоксических состояний, зачастую обладают симптоматическим действием и имеют серьезные побочные эффекты. В решении указанной проблемы большое значение принадлежит поиску натуральных средств. Особое внимание привлекает ксилотрофный базидиомицет *Fomitopsis officinalis* (Vill.: Fr.) Bond. et Sing., известный как трутовик лекарственный или листовничная губка [2]. Плодовое тело гриба содержит агарициновую и эбуриколовую кислоты, d-глюкозамин; фумаровую, рициноловую, лимонную и яблочную, органические кислоты; 30% смол (с возрастом содержание смол увеличивается); жирное масло, фитостерин, глюкозу и манит [9, 10]. Одним из наиболее важных компонентов плодовых тел трутовика лекарственного является агарициновая кислота [3, 5]. Исследования зарубежных авторов доказывают, что агарициновая кислота является соединением, которое индуцирует проницаемость ионов кальция в митохондрии путем связывания с аденин-нуклеотидтранслоказой. Однако системных

исследований по изучению адаптогенных эффектов малых доз агарициновой кислоты условиям действия других экологических неблагоприятных факторов, в частности, к гипоксии, не проводилось.

**Методика.** Эксперименты выполнены на 75 белых мышках-самцах массой 18-20 г. Острую гемическую гипоксию вызывали путем внутрибрюшинного введения метгемоглобинообразователя – нитрита натрия в дозе 200 мг/кг [8]. Модель тканевой (гистотоксической) гипоксии создавали путем внутрибрюшинного введения натрия нитропрусида в дозе 20 мг/кг [8]. При моделировании гипоксии отсчет времени жизни животных (мин.) начинали непосредственно сразу после воспроизведения гипоксии. Для исследования антигипоксической активности животным вводили с помощью зонда агарициновую кислоту в дозе 0,02 мг/кг, порошок трутовика в дозе 0,1 мг/кг и бефунгин в дозе 0,2 мг/кг за 30 минут до моделирования гипоксии. В контрольной группе животных вводили эквивалентных объем физиологического раствора. Исследование проводили на 3-х группах лабораторных животных: контрольной (животные без фармакологической коррекции) и 3-х опытных (животные которым вводили объекты исследования. Объем вводимых жидкостей в контрольной и в опытных группах составлял 0,25 мл/10 г). Хроническую тканевую гипоксию моделировали путем внутрибрюшинного введения натрия нитропрусида в течение 4 дней однократно в дозе 1 мг/кг, на 5-е сутки в дозе 25 мг/кг [1]. Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по t-критерию Стьюдента (методом попарных сравнений), между сериями – по критерию инверсий Вилкоксона-Манна-Уитни [6, 8].

**Результаты и их обсуждение.** Экспериментально установлено, что применение агарициновой кислоты не оказывает статистически значимого влияния на время жизни лабораторных животных в условиях гемической и гистотоксической гипоксии (табл. 1). В отличие от агарициновой кислоты

Макарова Лариса Михайловна, кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры фармакологии и патологии. E-mail: makarova.lm@mail.ru

Погорелый Василий Ефимович, доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии и патологии

Айрапетова Ася Юрьевна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии E-mail: asyarpfga@mail.ru

Нечипасова Диана Ивановна, студентка. E-mail: ddreams\_26@mail.ru

препарат сравнения «Бефунгин» и порошок трутовика существенно снижали устойчивость мышей при воздействии нитрита натрия и натрия нитропруссид (табл. 1). Следует отметить, что у животных, которые получали порошок трутовика и «Бефунгин» уменьшение времени жизни животных было аналогичным, что, по-видимому, обусловлено близостью химического состава объектов исследования.

**Таблица 1.** Влияние агарциновой кислоты, порошка трутовика и бефунгина на устойчивость мышей к острой гипоксии

Доза	Время жизни лабораторных животных, мин	
	гемическая гипоксия	гистотоксическая гипоксия
контроль	13,3±0,4	13,6±0,7
агарциновая кислота	12,4±1,1	13,8±0,4
порошок трутовика	4,4±0,3*	4,9±0,4*
бефунгин	5,9±0,4*	6,9±0,5*

*Примечание:* \*- обозначены статистически значимые изменения (P<0,05) относительно контрольной группы животных

Уменьшение резистентности лабораторных животных, получавших порошок трутовика и «Бефунгин», к действию метгемоглобинообразователя

(нитрита натрия) и ингибитора тканевого дыхания (нитропруссид натрия) мы связывает с тем, что данные объекты содержат уникальный комплекс биологически активных веществ (БАВ), который способен оказывать угнетающее влияние на тканевое дыхание. По-видимому, данная особенность БАВ деревообразующих базидомицетов обуславливает наличие у них цитотоксического действия, которое было выявлено в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях.

Получены экспериментальные данные, свидетельствующие об отсутствии противогипоксического действия в условиях острой гипоксии у агарциновой кислоты и об уменьшении жизни животных при введении экстракта трутовика и «Бефунгина». Данные результаты о влиянии объектов исследования послужили основанием изучения их противогипоксического потенциала в условиях хронической гипоксии. Основанием для продолжения данной работы явилось предположение об их адаптогенном действии, которое проявляется отсрочено [4]. Экспериментально установлено, что при моделировании хронической тканевой гипоксии объекты исследования повышали адаптационный потенциал организма лабораторных животных (табл. 2). Их курсовое применение ограничивало дистрофию внутренних органов (тимуса, селезенки, надпочечников) и изъязвления желудка, которые констатировали у животных контрольной группы (табл. 2).

**Таблица 2.** Влияние агарциновой кислоты, трутовика и бефунгина на показатели внутренних органов мышей при хронической тканевой гипоксии

Условие эксперимента	Массовые коэффициенты, г			Язвы
	селезенка	тимус	надпочечники	
интактные животные	108,5±6,9	31,5±2,1	4,9±0,28	отсут.
контрольные животные	82,9±7,4х	20,9±1,8х	5,8±0,32х	31,9±6,9х
агарциновая кислота	98,2±6,5	25,5±2,0*	5,3±0,25*	15,6±3,5*
порошок трутовик	102,5±7,0*	26,0±1,6*	5,0±0,26*	12,6±4,0*
бефунгин	101,6±6,2*	27,6±1,9*	5,1±0,22*	16,0±5,0*

*Примечание:* обозначены статистически значимые изменения (P<0,05) относительно: х – интактных животных, \*- контрольной группы животных

Известно, что при тканевой гипоксии происходит нарушение в утилизации кислорода вследствие снижения количества или инактивации дыхательных ферментов и разобщения окислительного фосфорилирования. В возникновении тканевой гипоксии может иметь значение и активация свободно-радикального окисления, при котором органические вещества подвергаются неферментативному окислению молекулярным кислородом. Перекиси липидов вызывают дестабилизацию мембран, в частности митохондрий и лизосом. Ранее экспериментально было показано, что агарциновая кислота подавляет процессы ПОЛ, в связи с этим следует предположить, что одним из механизмов повышения адаптации животных к

хронической тканевой гипоксии на фоне объектов исследования лежит подавление реакций свободно-радикального окисления.

Гипоксия – типовой патологический процесс, который вызывают недостаточное поступление кислорода в ткани и клетки организма или нарушение его использования при биологическом окислении. Гипоксическое повреждение тканей и органов связано с расстройствами внешнего дыхания, транспорта кислорода с кровью и нарушением тканевого дыхания. Следствием гипоксии является снижение энергообразования в тканях и нарушение нормального функционирования организма [4]. Гипоксия развивается практически при любом патологическом процессе – шоке, инфаркте миокарда,

ишемической болезни сердца, бронхиальной астме, черепно-мозговой травме, воспалительных и травматических повреждениях центральной нервной системы, сахарном диабете, крупозной пневмонии и многих других заболеваниях. Применение в клинической практике антигипоксантов позволяет существенным образом повысить эффективность лечения многих хронических заболеваний. Наиболее чувствительными к гипоксии являются нервная система, а также иммунная и эндокринная системы [4, 6, 8]. Повышение резистентности лабораторных животных при курсовом введении агарициновой кислоты и порошка трутовика в условиях хронической тканевой гипоксии свидетельствует о перспективности разработки лекарственных средств на основе листовничной губки.

#### Выводы:

1. Экспериментально установлено, что при курсовом применении агарициновая кислота, а также «Бефунгин» и экстракт трутовика способствуют увеличению резистентности организма при хронической тканевой гипоксии.

2. При моделировании острой гемической и гистотоксической гипоксии установлено, что агарициновая кислота не оказывает влияния на устойчивость животных к гипоксии, а порошок трутовика и препарата «Бефунгин» существенно снижают время жизни мышей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аксиненко, С.Г. Тканевая гипоксия, вызванная нитропруссидом натрия и ее коррекция растительными средствами / С.Г. Аксиненко, Т.Н. Поветьева, Н.В. Провалова и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2007. Прилож. 1. С. 49-53.
2. Белова, Н.В. Перспективы использования биологически активных соединений высших базидиомицетов в России // Экол. и фитопатол. 2004. Т.38, №2. С. 1-4.
3. Гаврилин, М.В. Изучение структуры агарициновой кислоты методом ЯМР <sup>1</sup>н и <sup>13</sup>с спектроскопии / М.В. Гаврилин, А.Ю. Айрапетова, Т.Д. Мезенова и др. // Хим.-фармац. журнал. 2010. № 9. С. 43-45.
4. Зеленская, К.Л. Девясил высокий – адаптоген и антигипоксант / К.Л. Зеленская, В.Г. Пашинский, Т.Н. Поветьева и др. – Томск, 2004. 204 с.
5. Патент № 2330676 РФ. Способ получения агарициновой кислоты / А.Ю. Айрапетова, П.А. Цуканова, М.В. Гаврилин, Т.А. Шаталова. – Опубл. 10.08.08, Бюл. 15. 8 с.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. // под общей ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. 455 с.
7. Сейфулла, Р.Д. Спортивная фармакология: справочник. – М.: ИПК «Московская правда», 1999. 118 с.
8. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацуря. – М., 2000. 352 с.
9. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика. – М., 2000. С.79-81.
10. Mizuno, Takashi. Grifola frondosa. Maitake, Grifola frondosa. Pharmacological effects / Mizuno Takashi, Zhuang Cun / Food Rev. Int. 1995. Vol. 11, №1. P. 135-149.
1. Аксиненко, С.Г. Тканевая гипоксия, вызванная нитропруссидом натрия и ее коррекция растительными

## STUDYING THE ANTIHYPOXEMIC ACTIVITY OF BAZIDIOMYCETE WOOD-MAKING COMPONENTS

© 2012 L.M. Makarova, V.E. Pogoreliy, A.Yu. Ayrapetova, D.I. Nechipasova

Pyatigorsk Branch of Volgograd State Medical University

Comparative research of antihypoxemic activity of agaricinic acid, powder of tinder fungus and "Befungin" preparation is carried out. It is established that agaricinic acid doesn't influence, and powder of tinder fungus and "Befungin" reduce stability of animals to deficiency of oxygen at a severe anemia and histotoxic hypoxemia. Application of objects of research in the conditions of a chronic fabric hypoxemia interferes with dystrophy of an internal organs. In work the assumption of adaptogenic action of bazidiomycete wood-making components is come out.

Key words: agaricinic acid, tinder fungus, befungin, hypoxemia

Larisa Makarova, Candidate of Pharmacy, Lecturer at the Department of Pharmacology and Pathology. E-mail: makarova.lm@mail.ru

Vasiliy Pogoreliy, Doctor of Biology, Professor at the Department of Pharmacology and Pathology

Asiya Ayrapetova, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Department of Pharmaceutical Chemistry. E-mail: asyapgfa@mail.ru

Diana Nechipasova, Student. E-mail: ddreams\_26@mail.ru