

УДК 591.132:577.1:612.3

АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ГИБРИДНЫХ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ, РАЗРАБОТАННЫХ НА ОСНОВЕ ПЕКТИНА И ТАГАНСОРБЕНТА, ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ АСПИРИНА¹Жаксымов Б.И., ¹Бахтиярова Ш.К., ²Талгатов Э.Т., ²Ауезханова А.С., ¹Капышева У.Н.¹РГП на ПХВ «Институт физиологии человека и животных» КН МОН РК,

Алматы, e-mail: bolat_kaz@inbox.ru;

²АО «Институт топлива, катализа и электрохимии им. Д.В. Сокольского», Алматы

Представлены новые данные о влиянии гибридных энтеросорбентов на окислительную активность крови при экспериментальном моделировании воспалительных процессов в кишечнике, развившихся под действием ежедневного приема ацетилсалициловой кислоты. Энтеросорбенты были разработаны на основе экстракции яблочного пектина (ПК) из местного сырья и природного монтмориллонита Таганского месторождения – тагансорбента (ТС) в следующих пропорциях – 5 % ПК/ТС, 10 % ПК/ТС, 20 % ПК/ТС, то есть в зависимости от процентного содержания пектина, содержание тагансорбента во всех растворах было одинаковым. Интенсивность липидной пероксидации в плазме крови оценивали по содержанию продуктов ПОЛ – диеновых конъюгат (ДК) как первичного продукта и малонового диальдегида (МДА) как конечного продукта метаболизма и антиоксидантной защиты по уровню каталазной активности (АК). Применение новых гибридных энтеросорбентов, в зависимости от содержания пектина, снизило концентрацию промежуточного – диеновых конъюгат и конечного продукта пероксидации – малонового диальдегида, в 2,5–3,0 раза, по сравнению с данными группы животных, принимавших аспирин без энтеросорбентов. По сравнению с данными контрольной группы, применение энтеросорбентов позволило снизить уровень ДК и МДА – на 50 и 20 % соответственно, на фоне постепенного усиления активности каталазы. Результаты исследований показали, что совместный прием аспирина и энтеросорбентов с высоким (10 и 20 %) содержанием пектина снижает активность перекисного окисления мембран клеток крови ниже контрольного уровня и усиливает антиоксидантный потенциал клеток.

Ключевые слова: пектин, тагансорбент, гибридные энтеросорбенты, перекисное окисление липидов, аспирин, пищеварительная система

ANTIOXIDATIVE EFFECT OF HYBRID ENTEROSORBENTS DEVELOPED ON THE BASIS OF PECTIN AND TAGANSORBENT, WITH A LONG TERM OF ACIPRIN¹Zhaksymov B.I., ¹Bakhtiyarova Sh.K., ²Talgatov E.T., ²Auezkhanova A.S., ¹Kapysheva U.N.¹RSE on REU «Institute of Human and Animal Physiology» of the National Academy

of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Almaty, e-mail: bolat_kaz@inbox.ru;

²JSC «Institute of Fuel, Catalysis and Electrochemistry D.V. Sokolsky», Almaty

New data on the effect of hybrid chelators on the oxidative activity of blood in experimental modeling of inflammatory processes in the intestine, developed under the influence of daily administration of acetylsalicylic acid, are presented. Enterosorbents were developed on the basis of extraction of apple pectin (PC) from local raw materials and natural montmorillonite of the Tagansky field – tagansorbent (TS) in the following proportions – 5 % PC / TS, 10 % PC / TS, 20 % PC / TS, that is, depending from the percentage of pectin, the content of tagansorbent in all solutions was the same. The plasma lipid peroxidation intensity was estimated by the content of LPO products – diene conjugate (DC) as the primary product and malonic dialdehyde (MDA) as the final product of metabolism and antioxidant protection by the level of catalase activity (CA). The use of new hybrid enterosorbents, depending on the content of pectin, reduced the concentration of the intermediate -diene conjugate and the final product of peroxidation, malonic dialdehyde, by 2.5-3.0 times, compared with the data of the group of animals who took aspirin without enterosorbents. Compared with the control group data, the use of enterosorbents made it possible to reduce the level of DC and MDA by 50 and 20 %, respectively, against the background of a gradual increase in catalase activity. The research results showed that the joint intake of aspirin and enterosorbents with a high (10 and 20 %) content of pectin, reduces the activity of peroxidation of blood cell membrane below the control level and enhances the antioxidant potential of cells.

Keywords: pectin, tagansorbent, hybrid enterosorbents, lipid peroxidation, aspirin, digestive system

Детоксикационный эффект пектинов по отношению к тяжелым металлам и радионуклидам был подтвержден многими исследованиями [1–3]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала пектин и его соединения абсолютно безопасными с точки зрения токсикологии продукта [1], в связи с чем применение пектинов в качестве пищевых добавок разрешено во

всех странах мира. Обогащение пектином диеты жителей экологически загрязненных регионов снижает негативное влияние окружающей среды, помогает очищать организм от ксенобиотиков [4]. Одной из самых значимых проблем современной гастроэнтерологии являются воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся гастриты, энтероколиты, язвенные колиты, гепатиты.

В настоящее время заболеваемость желудочно-кишечными расстройствами у молодого населения постоянно растет, что показывает социально значимый характер таких болезней [5]. Высока вероятность развития хронического заболевания, отягощенного различными сопутствующими расстройствами [6, 7]. Несомненно, что проблема заболеваемости пищеварительной системы при воздействии разного рода факторов влечет нарастание социальных проблем, таких как ранняя инвалидизация, рост числа нетрудоспособного населения [8].

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клетках организма контролируются антиокислительной системой, которая регулирует скорость и активность процесса перекисидации. В норме активность клеточных процессов находится на низком сбалансированном уровне, но при действии агрессивных факторов внешней или внутренней среды процессы ПОЛ нарастают и создают почву под развитие патологических реакций, ухудшающих здоровье [9]. Усиление ПОЛ ведет к дисбалансу ферментативных и неферментативных компонентов системы антиоксидантной защиты и формированию оксидативного стресса. Как описано в литературе, если ферментативное окисление служит для обновления фосфолипидного бислоя клеточных мембран и участвует в образовании биологически активных веществ, детоксикации организма, метаболических реакциях, то при неферментативном окислении происходит накопление перекисей, что значительно снижает активность антиоксидантной системы и разрушает организм [10]. Исследование окислительной активности крови дает возможность отследить эффект влияния гибридных энтеросорбентов с разной концентрацией пектина на баланс перекисной и антиоксидантной активности плазмы крови, сохранение которого при воспалительных процессах в кишечнике показывает высокий потенциал применяемых профилактических средств, в данном исследовании энтеросорбентов.

Одним из перспективных биомедицинских направлений является использование полисахарид-силикатных композитов в качестве энтеросорбентов [11]. Такие композиты обладают физическими характеристиками твердого тела, тогда как их химические свойства определяются главным образом природой привитого соединения, при этом у них возникают новые физико-химические свойства. В частности, важным преимуществом таких органо-минеральных сорбентов является то, что одновременное применение таких сорбентов сохраняет те-

рапевтический эффект используемого лекарственного препарата, благодаря более медленному высвобождению лекарственного средства из гранул. В связи с этим в последнее время полимерный нанокомпозит, армированный хорошо диспергированным слоистым силикатом, монтмориллонитом, привлекает все большее внимание как в академических, так и в промышленных исследованиях, благодаря многообещающим и специфическим особенностям по сравнению с традиционными композитными материалами [12].

Одной из самых значимых проблем современной гастроэнтерологии являются воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся гастриты, энтероколиты, язвенные колиты, гепатиты. В настоящее время заболеваемость желудочно-кишечными расстройствами у молодого населения постоянно растет, что показывает социально значимый характер таких болезней [5]. Высока вероятность развития хронического заболевания, отягощенного различными сопутствующими расстройствами [6, 7]. Несомненно, что проблема заболеваемости пищеварительной системы при воздействии разного рода факторов, влечет нарастание социальных проблем, таких как ранняя инвалидизация, рост числа нетрудоспособного населения [8].

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клетках организма контролируются антиокислительной системой, которая регулирует скорость и активность процесса перекисидации. В норме активность клеточных процессов находится на низком сбалансированном уровне, но при действии агрессивных факторов внешней или внутренней среды процессы ПОЛ нарастают и создают почву под развитие патологических реакций, ухудшающих здоровье [9]. Усиление ПОЛ ведет к дисбалансу ферментативных и неферментативных компонентов системы антиоксидантной защиты и формированию оксидативного стресса. Как описано в литературе, если ферментативное окисление служит для обновления фосфолипидного бислоя клеточных мембран и участвует в образовании биологически активных веществ, детоксикации организма, метаболических реакциях, то при неферментативном окислении происходит накопление перекисей, что значительно снижает активность антиоксидантной системы и разрушает организм [10]. Исследование окислительной активности крови дает возможность отследить эффект влияния гибридных энтеросорбентов с разной концентрацией пектина на баланс пере-

кислой и антиоксидантной активности плазмы крови, сохранение которого при воспалительных процессах в кишечнике показывает высокий потенциал применяемых профилактических средств, в данном исследовании энтеросорбентов.

Одним из перспективных биомедицинских направлений является использование полисахарид-силикатных композитов в качестве энтеросорбентов [11]. Такие композиты обладают физическими характеристиками твердого тела, тогда как их химические свойства определяются главным образом природой привитого соединения, при этом у них возникают новые физико-химические свойства. В частности, важным преимуществом таких органо-минеральных сорбентов является то, что одновременное применение таких сорбентов сохраняет терапевтический эффект используемого лекарственного препарата, благодаря более медленному высвобождению лекарственного средства из гранул. В связи с этим в последнее время полимерный нанокомпозит, армированный хорошо диспергированным слоистым силикатом, монтмориллонитом, привлекает все большее внимание как в академических, так и в промышленных исследованиях, благодаря многообещающим и специфическим особенностям по сравнению с традиционными композитными материалами [12].

В связи с этим, высокую актуальность приобретают разработки новых гибридных энтеросорбентов с высоким содержанием пектина, полученного из дешевого местного растительного сырья и совмещающих безопасность их применения и доступность их использования в профилактике кишечных заболеваний.

Цель исследования: оценка применения энтеросорбентов, разработанных на основе разных процентных концентраций пектина с природным монтмориллонитом Таганского месторождения при длительном приеме аспирина по состоянию окислительной активности крови.

Материалы и методы исследования

Биологическим материалом для исследований послужили 60 белых лабораторных крыс линии Вистар, весом 220 ± 10 г, разделенных на 5 групп. Все группы животных, кроме контрольной, принимали в условиях *in vivo* 0,5 мл раствора ацетилсалициловой кислоты $C_9H_8O_4$, разведенной из расчета 20,0 мг на крысу и гибридные энтеросорбенты с 5, 10 и 20% содержанием пектина из расчета 28,6 мг/кг или 6,3 мг ежедневно на крысу в течение 16 сут, разведенных в воде. Контрольная группа принимала 0,5 мл воды.

Методика приготовления энтеросорбентов [13]. Исследуемые образцы гибридных энтеросорбен-

тов – 5% ПК/ТС, 10% ПК/ТС, 20% ПК/ТС, то есть в зависимости от процентного содержания пектина, содержание тагансорбента во всех растворах было одинаковым. Процесс выделения пектина из яблок состоял из стадий приготовления жома и экстракции пектина из яблочного жома.

Экстракцию пектина проводили по методике, описанной в работе [14]. Выделяли пектин путем осаждения этиловым спиртом. Выход пектина рассчитывали как долю выделенного пектина от исходного сырья. Из 5 г яблочного жома выделялось 0,2 г пектина, что соответствует 4% выходу пектина. По результатам работы было переработано 100 г жома из которого было выделено около 4 г пектина.

Окислительная активность крови. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) определяли по содержанию промежуточных (диеновые конъюгаты – ДК) и конечных (малоновый диальдегид – МДА) продуктов перекисидации. Антиоксидантную активность – по уровню каталазы (АК). В образцах плазмы крови *in vivo* с помощью биуретовой методики определяли концентрацию общего белка для вычисления МДА, затем по общепринятой методике определяли уровень перекисного окисления липидов и каталазную активность в плазме крови, а также токсичность пептидов [15, 16].

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программы Microsoft Excell и изменения параметров с учетом непарного критерия Фишера – Стьюдента считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные данные по окислительной активности крови экспериментальных животных с воспалительными процессами желудочно-кишечного тракта, вызванными длительным приемом ацетилсалициловой кислоты, представлены в таблице. Интенсивность липидной перекисидации в клетках крови мы оценивали по содержанию продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) как первичного продукта и малонового диальдегида (МДА) как конечного продукта метаболизма и антиоксидантной защиты по уровню каталазной активности (АК).

В результате проведенных исследований установлено закономерное возрастание конечных продуктов метаболизма ПОЛ в сыворотке крови после 16 сут приема аспирина (таблица).

Как следует из результатов исследования, в крови животных, принимавших на протяжении 16 сут ацетилсалициловую кислоту, уровни промежуточного продукта перекисидации – диеновые конъюгаты и конечного продукта – малонового диальдегида, превысили контрольные данные на 50% и 269%, соответственно. Также отмечено снижение каталазной активности почти в 2 раза по сравнению с контрольными данными (таблица).

Показатели перекисного окисления липидов в крови животных, длительно принимавших аспирин на фоне применения гибридных энтеросорбентов

№ п/п	Группа	Показатель			
		ДК	МДА	АК	ТП
1	Контроль	0,62 ± 0,01	1,09 ± 0,02	3,15 ± 0,03	0,29 ± 0,01
2	C ₉ H ₈ O ₄	0,94 ± 0,02*	2,94 ± 0,02*	1,76 ± 0,03*	0,31 ± 0,01
3	C ₉ H ₈ O ₄ +5%ПК/ТС	0,39 ± 0,01*	0,91 ± 0,02	2,54 ± 0,02*	0,24 ± 0,01
4	C ₉ H ₈ O ₄ +10%ПК/ТС	0,35 ± 0,01*	1,01 ± 0,07	2,96 ± 0,04	0,25 ± 0,01
5	C ₉ H ₈ O ₄ +20%ПК/ТС	0,33 ± 0,01*	1,10 ± 0,01	2,74 ± 0,02*	0,23 ± 0,01*

Примечание: * – $P \leq 0,05$ по сравнению с контрольными данными.

Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) во многом зависит от функции противоперекисной или антиоксидантной защиты, которую определяют по уровню таких ферментов, как активность каталазы (АК), так как повышение синтеза каталазы показывает возникшую необходимость утилизации излишков перекисей и продуктов их дальнейшего метаболизма [9]. Известно, что концентрации диеновых конъюгат как первичного продукта и малонового диальдегида как вторичного продукта перекисного окисления липидов указывают на интенсивность процесса ПОЛ и служат маркером степени эндогенной интоксикации [10].

Высокий уровень малонового диальдегида показывает тяжелую степень эндогенной интоксикации свободными радикалами.

Выявленное значительное подавление активности антиоксидантной системы – снижение уровня каталазы показывает, что под влиянием приема ацетилсалициловой кислоты значительно возросли окислительные процессы и накопление продуктов метаболизма, что ведет к развитию патологических изменений в организме [17].

Применение новых гибридных энтеросорбентов, в зависимости от концентрации пектина, снизило концентрацию промежуточного (ДК) и конечного продукта перекисидации (МДА) в среднем в 2,5–3 раза, по сравнению с данными группы животных, принимавших только аспирин. По сравнению с данными контрольной группы, после применения энтеросорбентов выявлено снижение уровня ДК и МДА – на 50 и 20%, соответственно, на фоне постепенного усиления активности каталазы. При действии аспирина на фоне приема энтеросорбентов с 10 и 20% содержанием пектина наблюдалось снижение накопления МДА практически до контрольных величин ($p \leq 0,05$). Следовательно, применение высоких концентраций пектина в энтеросорбентах позволяет значительно снизить интенсивность накопления перекисных продуктов и

тем самым предотвратить закисление крови при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты.

Таким образом, применение аспирина увеличивает окислительную активность крови – растет количество промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, что ведет к нарушению баланса про- и антиоксидантной системы в клетках крови за счет уменьшения микровязкости мембран и их разрушения. Восстановление баланса окислительной активности крови при длительном применении ацетилсалициловой кислоты происходит благодаря комплексообразующим и адсорбирующим свойствам разработанных новых гибридных энтеросорбентов с 10 и 20% содержанием пектина. Показано, что при действии энтеросорбентов с 10 и 20% концентрацией пектина наблюдалось практически полное восстановление баланса про- и антиоксидантной активности клеточных мембран, что дает основание предположить, что использование данных гибридных энтеросорбентов позволяет предотвратить закисление организма и усиливает активность антиоксидантной системы на клеточном уровне. Основой такого эффекта является высокая антиокислительная способность пектина, входящего в состав гибридных энтеросорбентов [18].

Пектины широко применяются в различных отраслях народного хозяйства, и, как показала практика, применение пектинов в медицине является чрезвычайно перспективным. Так, например, издавна пектины применяли при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, особенно при расстройствах кишечника, когда рекомендовали яблочную диету. В настоящее время гемостатические свойства пектинов с успехом используют за рубежом при кровотечениях и болезнях желудочно-кишечного тракта, даже таких как цирроз печени [19].

Однако до сих пор механизм лечебного действия пектиновых веществ точно не выяснен. Некоторые авторы приписывают

его дезинтоксикационному действию галактуроновой кислоты, другие – адсорбции и удалению токсинов пектиновой молекулой [12]. Кроме этого, высокую актуальность приобретает проблема профилактики заболеваемости населения, в частности разработка новых отечественных гибридных энтеросорбентов на основе природных соединений, совмещающих безопасность их применения и доступность их использования в медицине.

В связи с этим разработка и применение местных отечественных очищенных пектиновых препаратов, специализированных пектиносодержащих продуктов и средств, полученных в результате обработки местного растительного сырья полифункционального назначения, является актуальной и востребованной задачей в области профилактики заболеваемости населения и повышения качества жизни в любой стране.

Выводы

Совместный прием аспирина и энтеросорбентов с высоким содержанием пектина снижает активность перекисного окисления мембран клеток крови ниже контрольного уровня и усиливает антиоксидантный потенциал клеток

Исследование выполнено в рамках исполнения гранта Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан AP 05131542.

Список литературы

- 05.06-190.3 Новый образец формуляра лекарственных средств ВОЗ: защита права потребителя и безопасность пациента // РЖ190. Технология органических лекарственных веществ, ветеринарных препаратов и пестицидов. Изд-во: ООО «НТИ-компакт», 2005. № 6. 264 с.
- Зацепина Е.Е., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Фармакологический обзор новых средств, обладающих противовоспалительным и противоязвенным действием / Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск, 2005. С. 341–346.
- Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В. Применение энтеросорбентов в медицине // Тихоокеанский медицинский журнал. 1999. № 2. С. 84–89.
- Совалкин В.И., Бикбаева Г.Р., Третьякова Т.В., Полторака С.В., Сушкова Е.В., Власенко А.А. Биологическая терапия воспалительных заболеваний кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 3. С. 83–87.
- Рахимова О.Ю., Юрков М.Ю., Митрофанова И.П., Пайзуллаева З.К. Воспалительные заболевания кишечника. Руководство по гастроэнтерологии. М., 2010. С. 379–408.
- Клярская И.Л., Балабанцева А.П., Шипулин В.П. Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* как эффективная стратегия лечения и профилактики НПВП-гастропатий // Крымский терапевтический журнал. 2013. № 2 (21). С. 49–55.
- Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в эпоху биологической терапии // Современная ревматология. 2008. Т. 2. № 3. С. 3–8.
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Поражения тонкой кишки при применении нестероидных противовоспалительных препаратов и антитромбоцитарной терапии. Подходы к профилактике и лечению // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 12. С. 133–139.
- Сидоренко Н.Д. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при хроническом гастродуодените у детей (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 2-1. С. 59–61.
- Ефремова А.В., Стручкова Ф.Е., Николаев В.М. Перекисное окисление липидов у больных хроническими гастритами в зависимости от степени инфицированности *Helicobacter pylori* // Якутский медицинский журнал. 2010. № 2. С. 39–42.
- Оводов Ю.С. Современные представления о пектиновых веществах // Биоорганическая химия. 2009. Т. 35. № 3. С. 293–310.
- Бородин Ю.И., Коненков В.И., Пармон В.Н. и др. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения // Успехи современной биологии. 2014. Т. 134. № 3. С. 236–248.
- Жармагамбетова А.К., Ауезханова А.С., Талгатов Э.Т., Капышева У.Н. Способ получения композита, обладающего адсорбирующей активностью // Патент № 31447, выданный МЮ РК, 2015.
- Oliveira T.I., Rosa M.F., Cavalcante F.L., Pereira P.H., Moates G.K., Wellner N., Mazzetto S.E., Waldron K.W., Azeredo H.M. Optimization of pectin extraction from banana peels with citric acid by using response surface methodology // Food Chemistry. 2016. Vol. 198. P. 113–118.
- Чиркина А.А. Современные проблемы биохимии. Методы исследования: учеб. пособие / Е.В. Барковский [и др.]. Минск: Выш. шк., 2013. 491 с.
- Смагулова З.Ш., Макарушко С.Г., Ким Т.Д., Остапчук Е.О., Ташенов К.Т. Показатели адсорбционно-транспортной функции эритроцитов при действии ацетилсалициловой кислоты // Доклады НАН РК. 2010. № 6. С. 75–78.
- Шукурлаев К.Ш., Бекова Н.Б., Нурматова Г.Г. Противовоспалительная активность и побочные действия производных салициловой кислоты // Вестник научных конференций. 2018. № 5-3 (33). С. 211–215.
- Шаблин Д.В. Экспериментальное обоснование применения пектиновых пленок с иммуномодулятором Аминофталгидразидом для лечения ран (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17. Нальчик, 2014. 161 с.
- Боровнева Е.А., Столярова Т.А., Брашко О.Н., Портянко А.С., Корженевская Н.Г., Горгун Ю.В. Хроническое лекарственное поражение печени, индуцированное приемом амоксицилина клавуланата и ибупрофена (случай из клинической практики) // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018. № 1. С. 43–47.