



УДК 615.322+615.017

ИССЛЕДОВАНИЕ АДАПТОГЕННЫХ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПАДУБА ПАРАГВАЙСКОГО (*ILEX PARAGUARIENSIS*) НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ *in vivo*

О. И. ГУБИЧ¹⁾, С. С. ОКорокова¹⁾, Д. В. КОПЫЛЕВА¹⁾,
Н. С. ДЖААФАР¹⁾, Д. В. ДУЦ¹⁾, М. И. КОВАЛЬ¹⁾

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Изучено влияние препарата паду́ба парагвайского (*Ilex paraguariensis*) на показатели энергетического и углеводного обмена в условиях повышенной физической нагрузки, а также проанализирована возможность стабилизации им величин биохимических маркеров поражения печени и перекисного окисления липидов у крыс в экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации. Установлено, что отвар паду́ба парагвайского оказывает антиоксидантное и гепатопротекторное влияние на крыс с экспериментальным алкогольным поражением печени, сопоставимое с действием классического растительного гепатопротектора – расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), обладает стимулирующим и адаптогенным эффектами в условиях физической нагрузки, лишь немного уступающими таковым энергетического напитка «Wild Jaguar». Указанные свойства паду́ба парагвайского могут быть обусловлены наличием в составе данного растения флавоноидов, аскорбиновой и хлорогеновой кислот, проявляющих антиоксидантный эффект, а также кофеина, способного стимулировать работу центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

Ключевые слова: углеводный обмен; энергетический обмен; физическая нагрузка; хроническая алкогольная интоксикация; гепатопротекция; перекисное окисление липидов; паду́б парагвайский; мате.

Образец цитирования:

Губич ОИ, Окорокова СС, Копылева ДВ, Джаафар НС, Дуц ДВ, Коваль МИ. Исследование адаптогенных и гепатопротекторных свойств паду́ба парагвайского (*Ilex paraguariensis*) на экспериментальных моделях *in vivo*. Журнал Белорусского государственного университета. Биология. 2021; 2:43–51.
<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2021-2-43-51>

For citation:

Hubich AI, Okarakava SS, Kopyleva DV, Jaafar NS, Duts DV, Koval MI. The investigation of adaptogenic and hepatoprotective properties of *Ilex paraguariensis* on experimental models *in vivo*. Journal of the Belarusian State University. Biology. 2021;2:43–51. Russian.
<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2021-2-43-51>

Авторы:

Оксана Игоревна Губич – кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры биохимии биологического факультета.

Светлана Сергеевна Окорокова – студентка биологического факультета. Научный руководитель – О. И. Губич.

Дарья Викторовна Копылева – студентка биологического факультета. Научный руководитель – О. И. Губич.

Надежда Салам Джаафар – студентка биологического факультета. Научный руководитель – О. И. Губич.

Диана Витальевна Дуц – студентка биологического факультета. Научный руководитель – О. И. Губич.

Мария Игоревна Коваль – студентка биологического факультета. Научный руководитель – О. И. Губич.

Authors:

Aksana I. Hubich, PhD (biology), docent; associate professor at the department of biochemistry, faculty of biology.
hubich_oksana@tut.by

Svyatlana S. Okarakava, student at the faculty of biology.
svetka_konfetti1999@gmail.com

Darya V. Kopyleva, student at the faculty of biology.
kopyleva.darya@mail.ru

Nadezhda S. Jaafar, student at the faculty of biology.
nadezhdaJaafar@gmail.com

Dziyana V. Duts, student at the faculty of biology.
dianaduts0@gmail.com

Maryia I. Koval, student at the faculty of biology.
koval.masha.99@gmail.com





THE INVESTIGATION OF ADAPTOGENIC AND HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF *ILEX* *PARAGUARIENSIS* ON EXPERIMENTAL MODELS *in vivo*

A. I. HUBICH^a, S. S. OKARAKAVA^a, D. V. KOPYLEVA^a,
N. S. JAAFAR^a, D. V. DUTS^a, M. I. KOVAL^a

^aBelarusian State University, 4 Niezaliežnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

Corresponding author: A. I. Hubich (hubich_oksana@tut.by)

This work is devoted to the study of the effect of *Ilex paraguariensis* decoction for energy and carbohydrate metabolism in conditions of increased physical activity, the analysis of the stabilisation possibilities of liver injury and lipid peroxidation markers in rats in an experimental model of chronic alcohol intoxication. It's established that *I. paraguariensis* exhibits antioxidant and hepatoprotective effects in rats with experimental alcoholic liver, comparable to the action of classical plant hepatoprotector – *Silybum marianum*, has a stimulating and adaptogenic effects in experimental model of physical activity, comparable to the energy drink «Wild Jaguar». The results obtained may be due to the presence of flavonoids, ascorbic and chlorogenic acids, exhibiting an antioxidant effect, as well as caffeine, which is known to stimulate the work of the central nervous and cardiovascular systems.

Keywords: carbohydrate metabolism; energy metabolism; physical activity; chronic alcohol intoxication; hepatoprotection; lipid peroxidation; *Ilex paraguariensis*; mate.

Введение

В современном фармацевтическом арсенале, предназначенном для терапевтических целей, не менее 25 % средств приходится на природные препараты растительного происхождения [1]. Несмотря на успехи химии в синтезе новых лекарственных формул, в последние десятилетия тенденция к использованию натуральных препаратов остается четко выраженной.

В то же время появление большого количества не подкрепленных данными экспериментальной и клинической проверки публикаций и заявлений, предлагающих растительные препараты с «уникальными целебными свойствами», предопределило формирование у части населения стойкого отрицательного мнения о травяных биодобавках и растительных средствах.

В связи с растущей сегодня популярностью отвара падуба парагвайского (мате, парагвайский чай, чай мате) и появлением в печати и на телевидении многочисленных рекомендаций о его использовании перед авторами была поставлена задача расширить существующие данные об этом препарате, экспериментально определив, в частности, способность отвара падуба парагвайского проявлять гепатопротекторные свойства при хронической алкогольной интоксикации, а также сравнив эффективность его адаптогенного действия в условиях интенсивной физической нагрузки с аналогичными показателями, присущими иным популярным стимулирующим напиткам.

Падуб парагвайский (*Ilex paraguariensis*) – дикорастущее и культивируемое растение семейства падубовых (Aquifoliaceae), произрастающее в тропических и субтропических лесах Южной Америки [2] и широко используемое для приготовления мате – традиционного тонизирующего напитка из высушенных и измельченных листьев, а также в качестве популярного фитотерапевтического средства коренных народов указанного региона. Основную долю растительного сырья в настоящее время собирают с культурных плантаций Южной Бразилии, Парагвая, Уругвая и юго-восточной части Аргентины, которые одновременно являются и основными потребителями мате. В США и Европе падуб парагвайский в комбинации с иными компонентами применяется при приготовлении энергетических напитков, а также в качестве фитопрепаратов, используемых для снижения веса.

Фитохимический анализ показал наличие в листьях и стеблях данного растения алкалоидов (кофеин (в листьях – 0,97–1,79 %, в стеблях – в среднем 0,73 %), теofilлин, теобромин), тритерпеновых сапонинов (матесапонины), флавоноидов (рутин, кверцетин), хлорогеновой кислоты и ее производных, фенольных гликозидов, дубильных веществ (4–10 %), витаминов (группа В; С, РР), микроэлементов (магний, цинк, железо, калий, марганец) [3–5]. В водном экстракте листьев падуба парагвайского общее содержание фенольных компонентов составляет 5 г/л, сапонинов – 0,35 г/л [6].

Исследование свойств водных экстрактов данного растения позволило установить наличие у них способности регулировать липидный обмен. В частности, экспериментально показано снижение уровня



общего холестерина и размера атеросклеротических бляшек на аорте кроликов, находившихся на диете, обогащенной холестерином, при ежедневном приеме экстракта падуба парагвайского [6]. Клинические исследования продемонстрировали дополнительное снижение уровня липопротеинов низкой плотности у пациентов, принимавших статины и экстракт падуба парагвайского, что указывает на возможность уменьшения дозы статинов и, соответственно, минимизации их побочных эффектов [7]. Интересно также, что компоненты падуба парагвайского снижают риск развития ожирения у животных, находящихся на диете, обогащенной жирами, как ингибируя активность панкреатической липазы, так и разобщая окислительное фосфорилирование в митохондриях и повышая активность цАМФ-зависимой киназы в висцеральной жировой ткани [6; 8].

Помимо этого, в настоящее время экспериментально подтверждена противовоспалительная, ДНК-протекторная, антиоксидантная, антидепрессантная, нейропротекторная, болеутоляющая, диуретическая активность водных и водно-спиртовых экстрактов падуба парагвайского, его способность подавлять рост и жизнедеятельность ряда бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) и грибковой микрофлоры (*Malassezia furfur*) [4; 6; 9–21]. Установлена важность ежедневного приема отвара падуба парагвайского пациентами, страдающими сахарным диабетом 2-го типа, для улучшения ключевых параметров углеводного и липидного обмена [16]. В странах Южной Америки и США употребление отвара данного растения рекомендуется для увеличения выносливости, при переутомлении, снижении памяти, мышечной слабости, астении, невралгии, ожирении, отравлениях, а также в качестве кардиотонического и антидепрессантного средства [6]. Фармакологическое и токсикологическое исследование падуба парагвайского продолжается.

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на самцах беспородных белых мышей массой 30–50 г (исследование адаптогенных свойств падуба парагвайского в условиях физической нагрузки) и на самцах беспородных белых крыс массой 180–200 г (модель хронического алкогольного поражения печени). Все эксперименты выполнялись в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также правилами проведения работ с использованием лабораторных животных в научных исследованиях, составленными на основании рекомендаций и требований Всемирного общества защиты животных и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (Страсбург, 1986).

В работе применяли коммерческий препарат *Ilex paraguariensis* (*Meta Mate Ind.*, Бразилия), отвар которого готовили согласно прилагающейся инструкции (50 мг листьев на 200 мл воды) и предоставляли для питья соответствующим группам экспериментальных животных вместо питьевой воды (модель хронического алкогольного поражения печени) или вводили в дозе 2 мл/кг однократно перорально с помощью пипетки перед проведением эксперимента (исследование адаптогенных свойств в условиях физической нагрузки).

Исследование адаптогенных свойств падуба парагвайского в условиях физической нагрузки предполагало 10-минутное плавание животных в воде комнатной температуры (24,5 °C). Наступление утомления фиксировали по убыли концентрации глюкозы и приросту концентрации пирувата (предшественника молочной кислоты) в крови, снижению содержания суммарной фракции макроэргов и отдельно креатинфосфата в скелетной мускулатуре подопытных мышей. В качестве препаратов сравнения в данной модели эксперимента использовали коммерческий энергетический напиток «Wild Jaguar» (ЗАО «ОСТ-Аква», Россия) и отвар кофе (*Coffea arabica*) («Lavazza», Италия). Препараты сравнения вводили лабораторным мышам однократно перорально с помощью пипетки в экспериментально подобранных максимально эффективных дозах (2 мл/кг – для энергетика, 4 мл/кг – для кофе) за 15 мин до начала опыта.

Для создания экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации 96 % этанол разводили водой до 15 % и предоставляли для питья (как альтернативу воде) в течение 6 нед. лабораторным крысам, имеющим предрасположенность к алкоголизму, т. е. добровольно употреблявшим этиловый спирт в объеме (V_{cp}) 10–12 мл/сут. Указанная модель была разработана Институтом фармакологии имени А. В. Вальдмана (на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова) и использована нами без модификаций.

В качестве эталонного растительного препарата гепатопротекторного действия использовали шрот расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) (ООО «Клуб “Фарм-Эко”», Беларусь), содержащий комплекс флаволигнанов (2,7–4,0 г по силимарину) и рекомендуемый для профилактики нарушений функции печени и в качестве дополнительного источника антиоксидантов [22]. Водную суспензию (2 г на 200 мл воды) данного препарата предоставляли intactным животным и крысам с алкогольным поражением печени на протяжении 7 сут вместо питьевой воды (среднее потребление составило 10 мл/сут на крысу).



По истечении указанного времени животных выводили из эксперимента путем декапитации и проводили измерение величин основных биохимических маркеров изучаемых патологий. Активность щелочной фосфатазы определяли спектрофотометрическим методом с помощью коммерческого набора реагентов, содержание билирубина – методом Йендрашика [23], суммарное количество основных макроэргов – по цветной реакции с молибдатом аммония в присутствии аскорбиновой кислоты [19], содержание креатинфосфата – как описано в работе [24], уровень пирувата – модифицированным методом Умбрайт [23], концентрацию глюкозы – глюкозооксидазным методом с помощью коммерческого набора реагентов, активность каталазы – как описано в статье [25], содержание ТБК-активных продуктов – спектрофотометрическим методом [26].

Статистическую обработку экспериментальных данных с подсчетом среднего арифметического ($\bar{X}$), стандартной ошибки среднего арифметического ($\pm S_x$) и достоверности при уровне значимости $p \leq 0,05$ проводили с использованием лицензионного пакета программ *Stadia 6.0*.

Результаты и их обсуждение

Первый этап работы был посвящен изучению количественной характеристики адаптогенного и стимулирующего действия отвара падуба парагвайского в условиях повышенной физической нагрузки, которая, как отмечалось выше, представляла собой 10-минутное плавание лабораторных мышей в воде при температуре 24,5 °С. В качестве анализируемых показателей выбраны общее содержание макроэргов и содержание креатинфосфата в скелетной мускулатуре, отражающие энергообеспечение начальных (пусковых) этапов мышечного сокращения, а также концентрация глюкозы и уровень пирувата крови, косвенно отображающие интенсивность гликолитического пути энергообеспечения сокращающейся скелетной мускулатуры. Информация о влиянии отвара падуба парагвайского на указанные биохимические параметры в доступной литературе не представлена.

Физическая нагрузка в нашем эксперименте логично приводила к наступлению состояния утомления, выражающегося в неспособности животных совершать дальнейшие активные плавательные движения, что было проявлением закономерного снижения содержания макроэргов в скелетной мускулатуре животных (суммарное количество макроэргов оказалось ниже начальных значений на 60,8 %, содержание креатинфосфата – на 43,6 %), почти полного исчерпания концентрации глюкозы в крови (+17,7 % к контролю) и, соответственно, накопления пирувата (+262,1 % к контролю) (табл. 1).

Иная картина наблюдалась при аналогичной нагрузке, но после однократного приема животными препарата падуба парагвайского в экспериментально подобранной максимально эффективной дозе (4 мл/кг) за 15 мин до начала эксперимента. Так, снижение уровня макроэргов в скелетной мускулатуре было менее выраженным (суммарное содержание составило 60,3 % от исходного), равно как и уменьшение концентрации глюкозы в крови (–10,5 % к контролю) (см. табл. 1). При этом мыши по-прежнему находились в состоянии активного плавания, попыток использовать энергосберегающие приемы (лежание на воде, зависание у стенок, висение в воде) или выпрыгнуть из воды не наблюдалось.

Подобный эффект может быть обусловлен достаточно высоким содержанием в листьях падуба кофеина (1,06 г на 100 г) [3–5], стимулирующего нервную систему посредством ингибирования фосфодиэстеразы и обеспечения накопления цАМФ, который, в свою очередь, стимулирует процессы липолиза, гликогенолиза и иные метаболические пути, в том числе протекающие в нервной, мышечной и сердечно-сосудистой системах. Определенную роль играет и наличие в листьях падуба простых углеводов (1,89 г на 100 г) [3; 19], облегчающих физическую активность.

Особый интерес представляет сравнение эффектов падуба парагвайского с эффектами иных кофеинсодержащих напитков, в частности весьма популярного сегодня у молодежи энергетического напитка «Wild Jaguar» и самого популярного напитка в мире – кофе (*C. arabica*) – известной торговой марки «Lavazza». Сравнение выполнялось в описанной экспериментальной модели с использованием указанных выше энергетических маркеров. Результаты проведенной работы, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что наблюдаемый при приеме отвара падуба парагвайского стимулирующий эффект несколько уступал действию на энергетические показатели кофеин- и сахарозосодержащего энергетика «Wild Jaguar», однако значительно превосходил влияние, оказываемое отваром кофе. Так, при употреблении энергетического напитка общее содержание макроэргов в скелетной мускулатуре лабораторных мышей, подвергнутых физической нагрузке, оказалось выше аналогичного параметра, фиксируемого при использовании отвара падуба парагвайского, на 21,2 %, содержание креатинфосфата – на 20 %, достоверных различий между концентрацией глюкозы в крови не установлено. С другой стороны, применение отвара кофе в указанных условиях не позволяло стабилизировать энергетические параметры, значения которых, за исключением общего содержания макроэргов, достоверно не отличались от соответствующего контроля.



Необходимо заметить, что представленное в табл. 1 снижение уровня макроэргов и глюкозы у интактных мышей после приема отвара кофе и энергетического напитка неслучайно и может быть связано с повышением у них двигательной активности в форме интенсивного груминга, продолжавшегося на всем протяжении наблюдения. Пероральное же введение отвара падуба парагвайского интактным мышам в отсутствие физической нагрузки не сопровождалось изменениями поведенческих реакций, равно как и достоверными изменениями анализируемых показателей углеводного и энергетического обмена (см. табл. 1), что отвечает первому требованию, предъявляемому к препаратам адаптогенного действия, указывающему на возможность действия адаптогена только на соответствующем фоне, с минимальными сдвигами в нормальных условиях или без них [27].

Таким образом, в условиях повышенной физической нагрузки отвар падуба парагвайского обеспечивает адаптацию путем более экономного расходования энергетических субстратов, при этом лишь немного уступая в эффективности исследованному энергетическому напитку. Примечательно, что наблюдаемый эффект реализовался уже после первого приема отвара, подобное характерно для немногих растительных адаптогенов (например, для железницы крымской, рододендрона Адамса, клитории тройчатой) [28; 29].

Таблица 1

Значение параметров углеводного и энергетического обмена у лабораторных мышей, подвергнутых физической нагрузке, при использовании энергетического напитка «Wild Jaguar», отвара падуба парагвайского и кофе «Lavazza»

Table 1

The value of the carbohydrate and energy metabolism parameters of laboratory mice subjected to physical activity when using energy drink «Wild Jaguar», *I. paraguariensis* and *C. arabica* («Lavazza») decoctions

Серия эксперимента	Содержание макроэргов в мышцах, мкмоль/г	Содержание креатинфосфата в мышцах, мкмоль/г	Содержание пирувата, мкг/мл	Концентрация глюкозы, моль/л
Интактные мыши	0,34 ± 0,05 (100,0 %)	1,13 ± 0,17 (100,0 %)	1,64 ± 0,19 (100,0 %)	8,30 ± 1,53 (100,0 %)
Мыши, подвергнутые физической нагрузке	0,13 ± 0,02 (39,2 %)*	0,64 ± 0,07 (56,4 %)*	5,90 ± 0,25 (362,1 %)*	1,50 ± 0,19 (17,7 %)*
Отвар падуба парагвайского	0,31 ± 0,02 (91,2 %)	0,94 ± 0,05 (83,7 %)	1,82 ± 0,07 (111,2 %)	8,73 ± 0,51 (105,2 %)
Отвар падуба на фоне физической нагрузки	0,21 ± 0,04 (60,3 %)* ^a	0,68 ± 0,09 (59,9 %)	2,41 ± 0,19 (147,2 %)* ^a	7,43 ± 0,17 (89,5 %)* ^a
Энергетик «Wild Jaguar»	0,26 ± 0,02 (75,4 %)*	0,92 ± 0,11 (81,9 %)*	1,85 ± 0,12 (113,0 %)	12,70 ± 0,96 (147,1 %)*
Энергетик «Wild Jaguar» на фоне физической нагрузки	0,28 ± 0,03 (81,5 %)* ^a	0,91 ± 0,07 (80,3 %)* ^a	2,75 ± 0,19 (167,5 %)* ^a	6,97 ± 0,18 (79,4 %)* ^a
Отвар кофе	0,27 ± 0,02 (79,0 %)*	1,03 ± 0,03 (90,9 %)	2,39 ± 0,09 (146,0 %)*	2,52 ± 0,20 (30,4 %)*
Отвар кофе на фоне физической нагрузки	0,07 ± 0,02 (20,0 %)* ^a	0,69 ± 0,08 (60,9 %)	6,17 ± 0,14 (376,0 %)	1,63 ± 0,20 (19,6 %)

Примечание. Данные представлены в виде $X \pm S_x$. *, *^a – результаты достоверны при $p \leq 0,05$ ($n = 5$ для каждой серии). Достоверность влияния физической нагрузки, энергетика «Wild Jaguar» и отваров падуба парагвайского и кофе рассчитана по отношению к значениям анализируемых маркеров интактных мышей (*), а эффектов исследуемых препаратов при физической нагрузке – к показателям интактных животных, подвергнутых 10-минутному плаванию (*^a).

Следующий этап работы был посвящен определению гепатопротекторной активности падуба парагвайского в экспериментальной модели алкогольного поражения печени. Основанием для постановки этой серии эксперимента послужил тот факт, что водные экстракты листьев изучаемого растения чрезвычайно богаты биофлавоноидами и органическими кислотами, обладающими антиоксидантными свойствами. В то же время, согласно данным литературы, под действием алкогольдегидрогеназы и цитохрома P₄₅₀ 2E1 алкоголь метаболизируется в ацетальдегид, способный опосредованно активировать перекисное окисление липидов (ПОЛ), что связано с его способностью снижать в гепатоцитах содержание восстановленного глутатиона, который абсолютно необходим для функционирования глутатионпероксидазы,



участвующей в катаболизме H_2O_2 [30]. Накопление активных форм кислорода, в свою очередь, приводит к нарушению структуры липидного бислоя мембран клеток печени, что предопределяет возможность развития острого алкогольного гепатита и цирроза печени у алкоголиков [31]. Ввиду того что алкогольная болезнь печени в настоящее время остается важнейшей медико-социальной проблемой, подобного рода исследования имеют не только фундаментальное, но и прикладное значение.

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 2, хроническое 6-недельное спаивание крыс этанолом приводит к нарушению целостности и функционирования гепатоцитов, что сопровождалось повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови подопытных крыс на 181,8 %, ростом содержания общего билирубина на 150,0 %, снижением уровня альбумина на 60 %. Фиксировалось увеличение содержания ТБК-активных продуктов в печени крыс на 197 % и активности каталазы на 75,1 %, что хорошо согласуется как с первоначальной гипотезой, так и с данными литературы [31; 32].

Таблица 2

**Влияние отвара падуба парагвайского
и расторопши пятнистой на сывороточные маркеры
поражения печени и интенсивность ПОЛ в печени интактных крыс
и животных с экспериментальной алкогольной интоксикацией**

Table 2

**The effect of *I. paraguariensis* and *S. marianum* decoction
on the liver serum damage markers and on the indicators of lipid peroxidation
in liver of intact rats and animals with experimental alcohol intoxication**

Серия эксперимента	Содержание альбумина, г/л	Активность ЩФ, мкмоль/л	Содержание общего билирубина, мкмоль/л	Содержание ТБК-активных продуктов, мкмоль/л	Активность каталазы, ммоль H_2O_2 на 1 мг белка в минуту
Интактные крысы	29,2 ± 1,9 (100,0 %)	8,8 ± 0,4 (100,0 %)	1,6 ± 0,5 (100,0 %)	0,15 ± 0,10 (100,0 %)	0,96 ± 0,20 (100,0 %)
Алкогольное поражение печени	10,8 ± 0,4 (40,0 %)*	24,8 ± 1,2 (281,8 %)*	4,0 ± 1,0 (250,0 %)*	0,42 ± 0,05 (297,0 %)*	1,68 ± 0,11 (175,1 %)*
Расторопша пятнистая (7 сут)	32,7 ± 0,9 (111,9 %)	7,2 ± 1,5 (81,8 %)	1,3 ± 0,2 (81,3 %)	0,17 ± 0,10 (113,3 %)	1,18 ± 0,30 (123,3 %)*
Отвар падуба парагвайского (7 сут)	31,2 ± 1,1 (106,9 %)	4,6 ± 0,9 (52,3 %)*	1,8 ± 0,2 (115,0 %)	0,15 ± 0,20 (100,0 %)	1,15 ± 0,20 (120,7 %)*
Расторопша на фоне алкогольного поражения печени	32,2 ± 2,2 (110,3 %)* ^a	10,0 ± 0,9 (113,6 %)* ^a	2,6 ± 0,3 (162,5 %)* ^a	0,19 ± 0,10 (132,1 %)* ^a	1,36 ± 0,17 (142,2 %)* ^a
Отвар падуба на фоне алкогольного поражения печени	30,8 ± 0,6 (105,5 %)* ^a	10,1 ± 0,9 (114,7 %)* ^a	1,3 ± 0,1 (78,8 %)* ^a	0,15 ± 0,30 (100,0 %)* ^a	1,01 ± 0,30 (105,1 %)* ^a

Примечание. Данные представлены в виде $\bar{X} \pm S_x$. * – результаты достоверны при $p \leq 0,05$ ($n = 5$ для каждой серии). Достоверность эффектов этанола, расторопши пятнистой и отвара падуба парагвайского оценивалась по отношению к показателям интактной серии (*), а эффектов растительных препаратов, вводимых крысам с экспериментальным поражением печени, – по отношению к показателям животных с данной патологией, не получавших изучаемый препарат (*^a).

На следующем этапе работы крысам с хроническим алкогольным поражением печени в рацион вводили широко используемый в медицинской практике гепатопротектор растительного происхождения – шрот расторопши пятнистой (*S. marianum*). Находящиеся в составе данного препарата биофлавоноиды обеспечили проявление выраженного антиоксидантного эффекта и способствовали частичному восстановлению функций гепатоцитов крыс, подвергшихся хроническому алкогольному воздействию (см. табл. 2). Так, установлено, что после ежедневного его применения на протяжении 7 сут в экспериментальной модели хронического алкогольного воздействия активность ЩФ снизилась на 168,2 %, содержание общего билирубина – на 87,5 %, а уровень альбумина достиг уровня интактных животных. Описанные изменения сопровождалось уменьшением содержания ТБК-активных продуктов в гомогенате печени крыс на 164,9 % и активности каталазы на 32,9 % по сравнению с показателями животных с хроническим поражением печени этанолом, не получавших препарат. Полного восстановления биохимических параметров состояния печени тем не менее не наблюдалось. Это может быть связано с тем, что образующийся при биотрансформации этанола ацетальдегид способен к неферментативному ацетилированию



SH-, NH₂-групп белков и других соединений в клетке, которое приводит к нарушению их функции, возникновению «сшивок» в структуре молекул и иных негативных эффектов [31].

На заключительном этапе работы животным с хроническим поражением печени и интактным крысам предоставлялся для питья анализируемый отвар падуба парагвайского вместо воды в течение 7 сут. Установлено, что ежедневное потребление анализируемого отвара интактными крысами на протяжении 7 сут не сопровождалось изменением величин биохимических показателей поражения печени, фиксировалось лишь некоторое повышение активности каталазы (см. табл. 2). Как было сказано выше, подобное явление характерно для адаптогенов, кроме того, это подтверждает отсутствие у исследуемого отвара гепатотропных свойств.

В то же время анализ показателей крыс с алкогольным поражением печени, ежедневно употреблявших отвар падуба парагвайского, демонстрирует проявление им защитного действия. Так, ежедневный его прием подопытными крысами сопровождался снижением активности ЩФ на 167,1 % и уровня общего билирубина до значений, близких к норме, а также стабилизацией протеинсинтезирующей функции печени, что нашло отражение в повышении уровня альбумина в сыворотке крови на 65 % (см. табл. 2). С гепатопротекторной активностью коррелировали и антиоксидантные свойства данного отвара: содержание ТБК-активных продуктов и активность каталазы в печени крыс, получавших отвар, снизились до значений, характерных для интактных животных. Указанный эффект может быть реализован благодаря высокому содержанию в водных экстрактах падуба флавоноидов, аскорбиновой и хлорогеновой кислот [4; 9; 10; 19].

Таким образом, способность падуба парагвайского подавлять интенсивность ПОЛ, описанная в литературе [9; 10; 19], была продемонстрирована нами и на модели хронического поражения печени алкоголем. Необходимо отметить, что действие отвара падуба парагвайского оказалось сопоставимо с аналогичными эффектами расторопши пятнистой.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что отвар падуба парагвайского оказывает антиоксидантное и гепатопротекторное действие на крыс с алкогольным поражением печени, сопоставимое с действием классического растительного гепатопротектора – расторопши пятнистой. Кроме того, он проявляет стимулирующий и адаптогенный эффекты в условиях физической нагрузки, незначительно уступающие таковым энергетического напитка «Wild Jaguar», но превосходящие действие кофе торговой марки «Lavazza». Указанные свойства отвара падуба парагвайского могут быть обусловлены наличием в составе данного растения флавоноидов, аскорбиновой и хлорогеновой кислот, проявляющих антиоксидантный эффект, а также кофеина, способного, как известно, стимулировать работу центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

Библиографические ссылки

1. Булаев ВМ, Ших ЕВ, Сычев ДА. *Современная фитотерапия*. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 144 с.
2. Буданцев ЛЮ. Семейство падубовые (Aquifoliaceae). В: Тахтаджян АЛ, редактор. *Жизнь растений*. Том 5. Часть 2. Москва: Просвещение; 1981. с. 311–313.
3. Souza AHP, Corrêa RCG, Barros L, Calhella RC, Santos-Buelga C, Peralta RM, et al. Phytochemicals and bioactive properties of *Ilex paraguariensis*: an *in vitro* comparative study between the whole plant, leaves and stems. *Food Research International*. 2015;78:286–294. DOI: 10.1016/j.foodres.2015.09.032.
4. Fernandes CEF, Scapinello J, Bohn A, Boligon AA, Athayde ML, Magro JD, et al. Phytochemical profile, antioxidant and antimicrobial activity of extracts obtained from erva-mate (*Ilex paraguariensis*) fruit using compressed propane and supercritical CO₂. *Journal of Food Science and Technology*. 2017;54(1):98–104. DOI: 10.1007/s13197-016-2440-4.
5. Reginatto FH, Athayde ML, Gosmann G, Schenkel EP. Methylxanthines accumulation in *Ilex* species – caffeine and theobromine in erva-mate (*Ilex paraguariensis*) and other *Ilex* species. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 1999;10(6):443–446. DOI: 10.1590/S0103-50531999000600004.
6. Bracesco N, Sanchez AG, Contreras V, Menini T, Gugliucci A. Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: minireview. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;136(3):378–384. DOI: 10.1016/j.jep.2010.06.032.
7. de Moraes EC, Stefanuto A, Klein GA, Boaventura BCB, de Andrade F, Wazlawik E, et al. Consumption of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(18):8316–8324. DOI: 10.1021/jf901660g.
8. Martins F, Noso TM, Porto VB, Curiel A, Gambero A, Bastos DHM, et al. Maté tea inhibits *in vitro* pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high-fat diet-induced obese mice. *Obesity*. 2010;18(1):42–47. DOI: 10.1038/oby.2009.189.
9. Vieira MA, Maraschin M, Pagliosa CM, Podestá R, De Simas KN, Rockenbach II, et al. Phenolic acids and methylxanthines composition and antioxidant properties of maté (*Ilex paraguariensis*) residue. *Journal of Food Science*. 2010;75(3):C280–C285. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01548.x.
10. Furgeri C, Nunes TCF, Fanaro GB, Souza MFF, Bastos DHM, Villavicencio ALCH. Evaluation of phenolic compounds in maté (*Ilex paraguariensis*) processed by gamma radiation. *Radiation Physics and Chemistry*. 2009;78(7–8):639–641. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2009.03.056.



11. Yimam M, Jiao P, Hong M, Brownell L, Lee Y-C, Kim H-J, et al. A botanical composition from *Morus alba*, *Ilex paraguayensis*, and *Rosmarinus officinalis* for body weight management. *Journal of Medicinal Food*. 2017;20(11):1100–1112. DOI: 10.1089/jmf.2017.0002.
12. Luz ABG, da Silva CHB, Nascimento MVPS, de Campos Facchin BM, Baratto B, Fröde TS, et al. The anti-inflammatory effect of *Ilex paraguayensis* A. St. Hil. (mate) in a murine model of pleurisy. *International Immunopharmacology*. 2016;36:165–172. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.027.
13. Ludka FK, Tandler LF, Kuminek G, Olescowicz G, Jacobsen J, Molz S. *Ilex paraguayensis* hydroalcoholic extract exerts antidepressant-like and neuroprotective effects: involvement of the NMDA receptor and the L-arginine-NO pathway. *Behavioural Pharmacology*. 2016;27(4):384–392. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000211.
14. de Carvalho EF, de Oliveira SK, Nardi VK, Gelinski TC, Bortoluzzi MC, Maraschin M, et al. *Ilex paraguayensis* promotes orofacial pain relief after formalin injection: involvement of noradrenergic pathway. *Pharmacognosy Research*. 2016;8(suppl. 1):31–37. DOI: 10.4103/0974-8490.178643.
15. Heck CI, De Mejia EG. Yerba mate tea (*Ilex paraguayensis*): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *Journal of Food Science*. 2007;72(9):R138–R151. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2007.00535.x.
16. Klein GA, Stefanuto A, Boaventura BCB, de Moraes EC, da S Cavalcante L, de Andrade F, et al. Mate tea (*Ilex paraguayensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: a pilot study. *Journal of the American College of Nutrition*. 2011;30(5):320–332. DOI: 10.1080/07315724.2011.10719975.
17. Alkhatib A, Atcheson R. Yerba maté (*Ilex paraguayensis*) metabolic, satiety, and mood state effects at rest and during prolonged exercise. *Nutrients*. 2017;9(8):882. DOI: 10.3390/nu9080882.
18. Branco CS, Scola G, Rodrigues AD, Cesio V, Heinzen H, Godoy A, et al. Organic and conventional yerba mate (*Ilex paraguayensis* A. St. Hil.) improves metabolic redox status of liver and serum in Wistar rats. *Antioxidants*. 2013;2(3):100–109. DOI: 10.3390/antiox2030100.
19. Dabulici CM, Sârbu I, Vamanu E. The bioactive potential of functional products and bioavailability of phenolic compounds. *Foods*. 2020;9(7):953. DOI: 10.3390/foods9070953.
20. Lutomski P, Goździewska M, Florek-Luszczki M. Health properties of yerba mate. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2020;27(2):310–313. DOI: 10.26444/aem/119994.
21. Gebara KS, Gasparotto A Junior, Palozi RAC, Morand C, Bonetti CI, Gozzi PT, et al. A randomized crossover intervention study on the effect a standardized maté extract (*Ilex paraguayensis* A. St. Hil.) in men predisposed to cardiovascular risk. *Nutrients*. 2021;13(1):14. DOI: 10.3390/nu13010014.
22. Машковский МД. *Лекарственные средства*. 16-е издание. Москва: Новая волна; 2020. 1216 с.
23. Колб ВГ, Камышников ВС. *Справочник по клинической химии*. 2-е издание. Минск: Беларусь; 1982. 368 с.
24. Губич ОИ, составитель. *Биоэнергетика. Практикум*. Минск: БГУ; 2016. 87 с.
25. Aebi H. Catalase *in vitro*. *Methods in Enzymology*. 1984;105:121–126. DOI: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3.
26. Северин СЕ, Соловьева ГА, редакторы. *Практикум по биохимии*. 2-е издание. Москва: Издательство Московского университета; 1989. 509 с.
27. Яременко КВ. Учение Н. В. Лазарева о СНПС и адаптогенах как базовая теория профилактической медицины. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2005;5(4):1086–1092.
28. Губич ОИ, Пучкова КВ, Залеская НА, Крючкова НВ. Исследование адаптогенных свойств рододендрона Адамса (*Rhododendron adamsii* Rehder.) на экспериментальных моделях *in vivo*. *Журнал Белорусского государственного университета. Биология*. 2018;1:60–68.
29. Николаеня ЕВ, Губич ОИ. Влияние препарата железницы крымской (*Sideritis scandica*) на показатели углеводного обмена сыворотки крови крыс с экспериментальным сахарным диабетом. В: *Материалы VI Всеукраинской научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Біологічні дослідження – 2015»; 10–11 марта 2015 г.; Житомир, Украина*. Житомир: Рута; 2015. с. 414–415.
30. Walsh K, Alexander G. Alcoholic liver disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2000;76(895):280–286. DOI: 10.1136/pmj.76.895.280.
31. Ковалев ГА, Петренко АЮ. Экспериментальная модель алкогольного поражения печени у самок крыс. *Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Серия: Медицина*. 2004;8:15–18.
32. Губич ОИ, Дашкова ЯЮ, Кривленя ИН. Сравнительная оценка гепатопротекторных свойств растительных адаптогенов на экспериментальной модели хронического алкогольного поражения печени *in vivo*. *Журнал Белорусского государственного университета. Биология*. 2019;1:54–62.

References

1. Bulaev VM, Shikh EV, Sychev DA. *Sovremennaya fitoterapiya* [Modern phytotherapy]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 144 p. Russian.
2. Budantsev LYU. [Holly family (Aquifoliaceae)]. In: Takhtadzhyan AL, editor. *Zhizn' rastenii. Tom 5. Chast' 2* [The plant life. Volume 5. Part 2]. Moscow: Prosveshchenie; 1981. p. 311–313. Russian.
3. Souza AHP, Corrêa RCG, Barros L, Calhêla RC, Santos-Buelga C, Peralta RM, et al. Phytochemicals and bioactive properties of *Ilex paraguayensis*: an *in vitro* comparative study between the whole plant, leaves and stems. *Food Research International*. 2015;78:286–294. DOI: 10.1016/j.foodres.2015.09.032.
4. Fernandes CEF, Scapinello J, Bohn A, Boligon AA, Athayde ML, Magro JD, et al. Phytochemical profile, antioxidant and antimicrobial activity of extracts obtained from erva-mate (*Ilex paraguayensis*) fruit using compressed propane and supercritical CO₂. *Journal of Food Science and Technology*. 2017;54(1):98–104. DOI: 10.1007/s13197-016-2440-4.
5. Reginatto FH, Athayde ML, Gosmann G, Schenkel EP. Methylxanthines accumulation in *Ilex* species – caffeine and theobromine in erva-mate (*Ilex paraguayensis*) and other *Ilex* species. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 1999;10(6):443–446. DOI: 10.1590/S0103-50531999000600004.
6. Bracesco N, Sanchez AG, Contreras V, Menini T, Gugliucci A. Recent advances on *Ilex paraguayensis* research: minireview. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;136(3):378–384. DOI: 10.1016/j.jep.2010.06.032.



7. de Moraes EC, Stefanuto A, Klein GA, Boaventura BCB, de Andrade F, Wazlawik E, et al. Consumption of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(18):8316–8324. DOI: 10.1021/jf901660g.
8. Martins F, Noso TM, Porto VB, Curiel A, Gambero A, Bastos DHM, et al. Maté tea inhibits *in vitro* pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high-fat diet-induced obese mice. *Obesity*. 2010;18(1):42–47. DOI: 10.1038/oby.2009.189.
9. Vieira MA, Maraschin M, Pagliosa CM, Podestá R, De Simas KN, Rockenbach II, et al. Phenolic acids and methylxanthines composition and antioxidant properties of maté (*Ilex paraguariensis*) residue. *Journal of Food Science*. 2010;75(3):C280–C285. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01548.x.
10. Furgeri C, Nunes TCF, Fanaro GB, Souza MFF, Bastos DHM, Villavicencio ALCH. Evaluation of phenolic compounds in maté (*Ilex paraguariensis*) processed by gamma radiation. *Radiation Physics and Chemistry*. 2009;78(7–8):639–641. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2009.03.056.
11. Yimam M, Jiao P, Hong M, Brownell L, Lee Y-C, Kim H-J, et al. A botanical composition from *Morus alba*, *Ilex paraguariensis*, and *Rosmarinus officinalis* for body weight management. *Journal of Medicinal Food*. 2017;20(11):1100–1112. DOI: 10.1089/jmf.2017.0002.
12. Luz ABG, da Silva CHB, Nascimento MVPS, de Campos Facchin BM, Baratto B, Fröde TS, et al. The anti-inflammatory effect of *Ilex paraguariensis* A. St. Hil. (mate) in a murine model of pleurisy. *International Immunopharmacology*. 2016;36:165–172. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.027.
13. Ludka FK, Tandler LF, Kuminek G, Olescowicz G, Jacobsen J, Molz S. *Ilex paraguariensis* hydroalcoholic extract exerts antidepressant-like and neuroprotective effects: involvement of the NMDA receptor and the L-arginine-NO pathway. *Behavioural Pharmacology*. 2016;27(4):384–392. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000211.
14. de Carvalho EF, de Oliveira SK, Nardi VK, Gelinski TC, Bortoluzzi MC, Maraschin M, et al. *Ilex paraguariensis* promotes orofacial pain relief after formalin injection: involvement of noradrenergic pathway. *Pharmacognosy Research*. 2016;8(suppl. 1):31–37. DOI: 10.4103/0974-8490.178643.
15. Heck CI, De Mejia EG. Yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *Journal of Food Science*. 2007;72(9):R138–R151. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2007.00535.x.
16. Klein GA, Stefanuto A, Boaventura BCB, de Moraes EC, da S Cavalcante L, de Andrade F, et al. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: a pilot study. *Journal of the American College of Nutrition*. 2011;30(5):320–332. DOI: 10.1080/07315724.2011.10719975.
17. Alkhatib A, Atcheson R. Yerba maté (*Ilex paraguariensis*) metabolic, satiety, and mood state effects at rest and during prolonged exercise. *Nutrients*. 2017;9(8):882. DOI: 10.3390/nu9080882.
18. Branco CS, Scola G, Rodrigues AD, Cesio V, Heinzen H, Godoy A, et al. Organic and conventional yerba mate (*Ilex paraguariensis* A. St. Hil.) improves metabolic redox status of liver and serum in Wistar rats. *Antioxidants*. 2013;2(3):100–109. DOI: 10.3390/antiox2030100.
19. Dabulici CM, Sárbu I, Vamanu E. The bioactive potential of functional products and bioavailability of phenolic compounds. *Foods*. 2020;9(7):953. DOI: 10.3390/foods9070953.
20. Lutowski P, Goździewska M, Florek-Luszczki M. Health properties of yerba mate. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2020;27(2):310–313. DOI: 10.26444/aaem/119994.
21. Gebara KS, Gasparotto A Junior, Palozi RAC, Morand C, Bonetti CI, Gozzi PT, et al. A randomized crossover intervention study on the effect a standardized maté extract (*Ilex paraguariensis* A. St. Hil.) in men predisposed to cardiovascular risk. *Nutrients*. 2021;13(1):14. DOI: 10.3390/nu13010014.
22. Mashkovskii MD. *Lekarstvennye sredstva* [Medicines]. 16th edition. Moscow: Novaya volna; 2020. 1216 p. Russian.
23. Kolb VG, Kamyshnikov VS. *Spravochnik po klinicheskoi khimii* [Handbook of clinical and biochemical diagnostics]. 2nd edition. Minsk: Belarus'; 1982. 368 p. Russian.
24. Gubich OI, compiler. *Bioenergetika. Praktikum* [Bioenergetics. Workshop]. Minsk: Belarusian State University; 2016. 87 p. Russian.
25. Aebi H. Catalase *in vitro*. *Methods in Enzymology*. 1984;105:121–126. DOI: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3.
26. Severin SE, Solov'eva GA, editors. *Praktikum po biokhimii* [Workshop on biochemistry]. 2nd edition. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1989. 509 p. Russian.
27. Jaremenko KV. The N. V. Lazarev's theory of state unspecific increased resistance (SUIR) and adaptogens as a basis of preventive medicine. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2005;5(4):1086–1092. Russian.
28. Hubich AI, Puchkova KV, Zalesskaya NA, Kryuchkova NV. The investigation of the adaptogenic properties of *Rhododendron adamsii* Rehder. on experimental models *in vivo*. *Journal of the Belarusian State University. Biology*. 2018;1:60–68. Russian.
29. Nikalaenya AV, Hubich AI. [Influence of the preparation of *Sideritis scandica* on the parameters of carbohydrate metabolism of blood serum of rats with experimental diabetes mellitus]. In: *Materialy VI Vseukrainskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov «Biologichni doslidzhennja – 2015»; 10–11 marta 2015 g.; Zhitomir, Ukraina* [Proceedings of the 6th All-Ukrainian scientific and practical conference of young scientists and students «Biological investigations – 2015»; 2015 March 10–11; Zhitomir, Ukraine]. Zhitomir: Ruta; 2015. p. 414–415. Russian.
30. Walsh K, Alexander G. Alcoholic liver disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2000;76(895):280–286. DOI: 10.1136/pmj.76.895.280.
31. Kovalyov GA, Petrenko AYU. An experimental model of alcohol induced hepatic injury at female rats. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series: Medicine*. 2004;8:15–18. Russian.
32. Hubich AI, Dashkova YaYu, Krivlenya IN. The comparative evaluation of plant adaptogenes' hepatoprotective properties on the experimental model of rat liver chronic alcohol damage *in vivo*. *Journal of the Belarusian State University. Biology*. 2019;1:54–62. Russian.

Получена 27.11.2020 / исправлена 23.02.2021 / принята 03.05.2021.
Received 27.11.2020 / revised 23.02.2021 / accepted 03.05.2021.