

ФАРМАКОЛОГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМ ГІДРОЛІЗУ І ТРАНСПОРТУ ДИМЕРНИХ СУБСТРАТІВ У ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет

Вступ

Пошук популяційно адаптованих засобів фармакологічної корекції порушень метаболізму у нащадків опромінених батьків не втрачає актуальності, незважаючи на те, що після чорнобильської аварії минуло 20 років. За даними багатьох досліджень, вплив опромінення відчуватимуть ще декілька наступних поколінь [1–3]. Окрім того, циркулюючі в екосистемі радіонукліди можуть бути залученими до трофологічних ланцюгів. Оскільки більшість з них має довгий період напіврозпаду, важко переоцінити значення пошуку препаратів рослинного походження для корекції порушень метаболічних процесів, які виникли внаслідок дії опромінення.

Нещодавно нами було визначено наявність стимулювального впливу екстракту плодів розторопші плямистої на транспорт вільної глюкози в тонкій кишці другого покоління нащадків опромінених самців щурів [4]. Слід зазначити, що цей ефект проявився тільки на фоні значних метаболічних зрушень: у нащадків F_2 опромінених самців маса тіла була вдвічі нижча, ніж в інтактних щурят, причому в останніх екстракт розторопші справляв гальмівний ефект [4].

Оскільки нутритивне значення димерних вуглеводних і білкових субстратів таке ж велике, як і мономірних, а механізми їх надходження в кров

суттєво відрізняються, метою роботи стало вивчення впливу силімаринвмісних ефекторів — патентованого препарату легалону та екстракту плодів розторопші плямистої — на гідроліз і транспорт димерів мальтози та гліцилгліцину в тонкій кишці нащадків опромінених тварин.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на двомісячних самцях-щурах лінії Вістар, що утримувалися на стандартному раціоні віварію. У дослідях було використано 2 групи тварин:

1-ша — інтактні тварини;

2-га — нащадки самців, опромінених в дозі 0,5 Гр (F_1).

Акумуляційний препарат слизової оболонки (АПС) виготовляли за методом О. М. Уголева та співавторів [5]. Як субстрати використовували розчини 5 ммоль/л мальтози та 5 ммоль/л гліцилгліцину, які виготовляли на розчині Рінгера рН=7,4. Інкубували АПС протягом 1 год при 37 °С в оксигенованому середовищі. У контрольних групах АПС як інкубаційне середовище використовували 5 ммоль/л розчин мальтози або 5 ммоль/л гліцилгліцину, в інших групах до нього додавали висушений водно-спиртовий екстракт плодів розторопші плямистої *Silybum marianum* (L.) Gaertner або квіток календули (*Calendula officinalis* L.), виготовлені за методом [6], або легалон (70 мг/120 мл розчину субстрату) відповідно. Екстракт квіток

календули використовували як препарат порівняння, оскільки календулі, як і розторопші плямистій, притаманні репаративні властивості.

Концентрацію М-глюкози, яка утворилася при гідролізі мальтози, визначали антроновим методом [7] колориметрично на КФК-2МП, $\lambda=625$ нм. Концентрацію гліцину, що утворився внаслідок гідролізу гліцилгліцину, визначали за методом [8] колориметрично на КФК-2МП, $\lambda=540$ нм.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою "Primer Biostatistics".

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи дані табл. 1, слід зазначити, що маса тіла щурят — нащадків опромінених тварин на 17 % ($P<0,001$) перевищувала показник в інтактних щурят. Натомість контрольні величини акумуляції М-глюкози в АПС інтактних щурят удвічі перевищували контрольні показники у щурят F_1 — нащадків опромінених тварин першого покоління ($P<0,001$), в яких ці величини ледве сягали порогових для активного транспорту значень (з урахуванням того, що з 5 ммоль/л мальтози може утворитись 10 ммоль/л М-глюкози), що свідчить про значні порушення функцій гідролізу та транспорту вуглеводного димерного субстрату в тонкій кишці нащадків опромінених тварин.

У інтактних щурят наявність в інкубаційному середо-



вищі екстракту розторопші призводила до зниження рівня акумуляції М-глюкози на 22 % ($P=0,05$), тимчасом як у щурят F_1 у присутності цього екстракту спостерігалася вірогідна стимуляція транспорту М-глюкози в ентероцити (на 30,5 %, $P=0,027$). Таким чином, абсолютні показники акумуляції М-глюкози в групах препаратів від інтактних щурят і від нащадків опромінених щурів практично збігаються (див. табл. 1).

У присутності легалону не зафіксовано статистично значущих змін рівня транспорту М-глюкози відносно контрольних показників у групах АПС як від інтактних щурят, так і від нащадків опромінених тварин, тобто ефекти легалону і екстракту розторопші на функціонування систем гідролізу та транспорту мальтози суттєво відрізняються, що можна розцінювати як свідчення того, що регулювальний ефект екстракту розторопші реалізується не за рахунок силімарину.

Наявність в інкубаційному середовищі екстракту календули призводила до зниження рівня акумуляції М-глюкози препаратами тонкої кишки інтактних щурят удвічі ($P<0,001$), але не справляла такого ж ефекту в групі препаратів від щурят F_1 — нащадків опромінених тварин: показники акумуляції М-глюкози у цій групі не відрізнялися від даних у контрольній (див. табл. 1).

Акумуляція «пептидного» гліцину (тобто гліцину, який утворився внаслідок гідролізу дипептиду гліцил-гліцину) в контрольній групі інтактних щурят на 37 % ($P=0,003$) перевищувала таку у відповідній групі щурят — нащадків опромінених тварин (табл. 2). При цьому маса тіла щурят останньої групи на 16 % перевищувала показник для інтактних щурят ($P=0,022$). Виходячи з того, що розбіжності між масами тіла не корелюють із показниками активності гідролітичних і транспортних систем для мальтози і гліцил-гліцину, мож-

на припустити, що гормезис, який спостерігається у щурят — нащадків опромінених тварин — відбувається без участі ферментативно-транспортних конвексів для цих субстратів.

У групі препаратів від інтактних щурят не спостерігалось вірогідного зниження рівня акумуляції «пептидного» гліцину в присутності як легалону, так і екстракту розторопші, що збігається з даними, які були отримані раніше [9]. Слід зауважити, що при високому рівні акумуляції «пептидного» гліцину в усіх групах АПС від інтактних щурят спостерігалися суттєві відхилення від середньої, що, вочевидь, віддзеркалює широкий діапазон активності відповідних гідролітичних і транспортних систем ентероцитів. Ефект гальмування транспорту «пептидного» гліцину є вірогідним тільки в групі препаратів, інкубованих в присутності екстракту календули (на 24 %, $P=0,031$; див. табл. 2).

У щурят — нащадків опромінених тварин не спостеріга-

Таблиця 1

Акумуляція мальтози з її 5 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки двомісячних щурят у присутності легалону й екстрактів плодів розторопші плямистої та квіток календули, $M \pm m$, $n=5$

| Група | Маса, г | Субстрат, ммоль/л | | | |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | | Мальтоза | Мальтоза + розторопша | Мальтоза + календула | Мальтоза + легалон |
| Інтактні тварини | 58,30±1,89 | 26,098±1,450 | 20,20±2,21 $P_{1-2}=0,05$ | 12,41±1,69 $P_{1-3}<0,001$ | 28,01±3,34 |
| Нащадки F_1 опромінених тварин | 70,00±1,29 $P=0,001^*$ | 13,35±1,04 | 19,22±1,91 $P_{1-2}=0,027$ | 14,50±1,76 | 17,14±2,31 |

Примітка. У табл. 1, 2: * — розбіжності порівняно з групою інтактних тварин.

Таблиця 2

Акумуляція гліцил-гліцину з його 5 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки двомісячних щурят у присутності легалону й екстрактів плодів розторопші плямистої та квіток календули, $M \pm m$, $n=5$

| Група | Маса, г | Субстрат, ммоль/л | | | |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | | Гліцин | Гліцин + розторопша | Гліцин + календула | Гліцин + легалон |
| Інтактні тварини | 56,10±2,79 | 54,89±4,36 | 48,48±4,84 | 40,70±3,23 $P_{1-3}=0,031$ | 44,20±3,31 |
| Нащадки F_1 опромінених тварин | 66,50±2,38 $P=0,022^*$ | 34,44±2,43 | 32,74±1,41 | 31,90±1,66 | 26,84±1,47 $P_{1-4}=0,028$ |



лося впливу екстрактів розторопші та календули на акумуляцію «пептидного» гліцину в кишкові препарати. Вірогідне зниження рівня акумуляції гліцину відбувалося лише за наявності в інкубаційному середовищі легалону (на 60 %, $P=0,028$), що свідчить про відмінність його впливу порівняно з ефектом екстракту розторопші. Це, у свою чергу, є непрямим доказом того, що в реалізації мембранотропних ефектів силімаринвмісного екстракту розторопші силімарину належить не головна роль.

Таким чином, ефекти рослинних екстрактів щодо акумуляції обох димерних субстратів (вуглеводної та білкової природи) є суттєво різними. Однак слід зауважити, що оскільки ферментативно-транспортний конвеєр для мальтози є двокомпонентним (гідролітична та транспортна системи), то для реалізації гальмівного впливу на транспорт М-глюкози в кишкові препарати вистачить впливу або на гідролітичну, або на транспортну його складову. Натомість стимулювальний ефект може бути реалізований тільки через вплив на обидві складові ферментативно-транспортного конвеєра, тобто стимулювальний ефект екстракту розторопші на акумуляцію М-глюкози кишковими препаратами реалізується через вплив як на сахаразно-ізомальтазний гідралазний комплекс, так і на транспортну систему. Окрім того, для реалізації ефектів рослинних препаратів має значення локалізація фрагментів ферментативно-транспортного конвеєра в ентероциті. Так, стимулювальний вплив екстракту розторопші на транспорт М-глюкози, вірогідно, пов'язаний з мембранотропними ефектами розторопші [10], оскільки обидва фрагменти ферментативно-транспортного конвеєра, що відповідає за гідроліз і транспорт мальтози, локалізо-

вані на апікальній мембрані ентероцита. Відсутність стимулювального впливу екстракту розторопші на гідроліз і транспорт гліцил-гліцину, скоріш за все, можна пояснити тим, що транспортну систему для вільного гліцину локалізовано на апікальній мембрані ентероцита, внаслідок чого вона може зазнавати прямого впливу екстракту, а гліцил-гліцин-дипептидаза, яка гідролізує пептид, локалізована інтрацелюлярно, тому є менш доступною для безпосередньої дії екстракту.

Виходячи з цього, можна припустити, що різниця між ефектами легалону та екстракту розторопші на функціонування гідролітичних і транспортних систем для обох димерних субстратів може бути зумовлена мембранотропними властивостями не стільки силімарину, скільки інших компонентів комплексного екстракту розторопші: поліненасичених жирних кислот, жиророзчинних вітамінів, вільних амінокислот тощо.

Висновки

1. Виявлено невідповідність маси тіла тварин функціональній здатності тонкої кишки до перетравлення димерних субстратів різної природи (білкової та вуглеводної). Так, на фоні більшої маси тіла щурят — нащадків опромінених тварин — порівняно з масою тіла щурят інтактної групи контрольні показники акумуляції М-глюкози та «пептидного» гліцину були вірогідно нижчими (на 50 і 37 % відповідно).

2. Наявність екстракту розторопші в інкубаційному середовищі призводила до вірогідного зниження рівня акумуляції М-глюкози (на 22 %) у інтактних тварин і до вірогідного підвищення його (на 30,5 %) — у нащадків опромінених тварин. Присутність легалону в інкубаційному середовищі не впливала на рівень акумуляції М-глюкози як у інтактних щу-

рят, так і у нащадків опромінених тварин.

3. Присутність екстракту розторопші в інкубаційному середовищі не впливала на рівень акумуляції «пептидного» гліцину як у інтактних щурят, так і у нащадків опромінених тварин. Наявність легалону в інкубаційному середовищі вірогідно знижувала рівень акумуляції «пептидного» гліцину у нащадків опромінених тварин.

4. Висловлюється припущення про те, що регуляторні ефекти комплексного екстракту розторопші реалізуються завдяки не стільки силімарину, скільки іншим компонентам екстракту.

5. Виявлено вірогідний гальмівний вплив екстракту календули на акумуляцію як М-глюкози, так і «пептидного» гліцину тільки в інтактних тварин (на 52 та 24 % відповідно).

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбань Е. М., Осипов М. В., Топольнікова Н. В. Вікові особливості вмісту глюкокортикоїдів і толерантності організму до глюкози у щурів, підданих дії іонізуючого опромінення // *Фізіол. журн.* — 2006. — Т. 52, № 2. — С. 175.
2. Коненков В. И., Труфакин В. А. Генетические различия в реакции иммунной системы человека и экспериментальных животных на радиационные воздействия // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 312-316.
3. Бариляк І. Р., Бердишев Г. Д., Бонь О. В. Генофонд народонаселення України: сучасний стан та нові підходи до проблеми захисту і збереження // *Цитология и генетика.* — 2001. — № 3. — С. 69.
4. Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А. Фармакологічна корекція транспорту глюкози в тонкій кишці нащадків опромінених тварин // *Одес. мед. журнал.* — 2006. — № 2 (94) — С. 29-33.
5. Уголев А. М., Жигуре Д. Р., Нуркс Е. Е. Аккумулирующий препарат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку // *Физиол. журн. СССР.* — 1970. — Т. 56, № 11. — С. 1638-1641.
6. Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А. Спосіб корекції



функціонального стану транспортних систем тонкої кишки // Декларац. патент на корисну модель. — (11) 10460. — (51) 7 А61К35/78, А61Р1/00. — (46). 15.11.2005. Бюл. № 11.

7. Scott T. A., Melvin E. N. The determination of hexoses with antrone // *Analyt. Chem.* — 1953. — Vol. 25. — P. 1656-1658.

8. Уголев А. М., Тимофеева Н. М. Определение пептидазной активности // Исследование пищеварительного аппарата у человека. — Л.: Наука, 1969. — С. 178-181.

9. Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А. Вплив деяких рослинних екстрактів на транспорт вуглеводних та пептидних субстратів *in vitro*

// *Досягнення біології та медицини.* — 2006. — № 1 (7). — С. 9-13.

10. Влияние растительных экстрактов на транспорт глицина аккумулялирующими препаратами слизистой тонкой кишки крыс / О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, Е. А. Багірова, А. Г. Васильева // *Вісн. мор. медицини.* — 2004. — № 2. — С. 68-72.

УДК 616-071+615.244+616-08+612.014.46+616.36-002

Л. М. Шеремета

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІПОСОМАЛЬНОГО КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ, ВИКЛИКАНОМУ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Івано-Франківський державний медичний університет

Вступ

Печінка є головним органом метаболізму людського організму з понад 70 функціями, які забезпечуються процесами, що відбуваються у гепатоцитах. До основних захворювань печінки належать жирова інфільтрація печінки, гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз [1].

Проблема гепатитів є актуальною у сучасній гастроентерології. Зростання захворюваності серед населення та розвиток тяжких наслідків, зокрема цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, зростає з кожним роком. Так, за останні 5 років кількість випадків гепатитів в Україні зросла на 76,6 %, а розвиток цирозу печінки — на 75,6 % [2]. Причини розвитку гепатитів різноманітні: інфекція (віруси), зловживання алкоголем, тривале приймання лікарських засобів, що мають гепатотоксичну дію (протитуберкульозні, протипухлинні та ін.), порушення імунної системи, обміну речовин, контакт із хімічними токсикантами на виробництві та в побуті тощо [3].

Важливе місце в лікуванні гепатитів посідають гепатопротектори [4; 5]. Сьогодні у нашій країні зареєстровано понад 80 різних препаратів, які зараховано до групи гепатопротекторів [6]. Традиційно до них належать рослинні поліфенольні засоби (карсил, легалон, левасил, лів-52, гепабене, гепатофальк планта, карсил, дарсил та ін.) та препарати «есенціальних» фосфоліпідів (ліолів, есенціале, ессель, ліпін, ліолів, лецитин та ін.). Оскільки при будь-якому захворюванні печінки відмічається ушкодження мембран гепатоцитів, то очевидна доцільність призначення терапії, яка покращує та відновлює функції клітинних мембран і забезпечує гальмування процесу руйнування клітин [6]. Разом із тим, патогенетично обґрунтованим є застосування препаратів, що пригнічують активність вільнорадикального окиснення і сприяють посиленню антиоксидантного захисту організму [7–9]. Отже, можна вважати доцільним проведення поглибленого вивчення фармакопрофілактичних і лі-

кувальних властивостей ліпосомального кверцетину (ЛК) в експерименті та клініці.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності ЛК при гострому гепатиті (ГГ), спричиненому тетрахлорметаном (ТХМ), та його впливу на активність процесів ПОЛ, стан АОЗ і мікроструктуру печінки.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 50 дорослих білих щурах-самцях лінії Вістар масою (250±15) г. Усі тварини були поділені на 5 експериментальних груп: 1-ша — інтактні тварини; 2-га — ГГ (нелікований контроль); 3-тя — тварини з ГГ, ліковані ЛК дозою 2 мг на 1 кг маси тіла; 4-та — тварини з ГГ, ліковані силібором всередину дозою 25 мг/кг; 5-та — тварини з ГГ, ліковані 50%-м олійним розчином токоферолу ацетату підшкірно дозою 50 мг/кг. Тваринам протягом 4 діб щодня вводили підшкірно 50%-й олійний розчин ТХМ із розрахунку 4 мл/кг [10]. Антиоксидантну терапію тривалістю 7 днів починали

