

ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКТУ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ХРІНУ ЗВИЧАЙНОГО ЗА УМОВ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТУ

За умов парацетамолового гепатиту показана лікувальна дія екстракту з надземної частини хрину звичайного, яка за своїм вираженням подібна до дії відомого гепатопротектора силімарину. Встановлено, що введення в організм щурів, уражених парацетамолом, густого екстракту з хрину призводить до пригнічення процесів перекисного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, що, у свою чергу, викликає зниження активності амінотрансфераз, каталази, лужної фосфатази та вмісту відновленого глутатіону. Все це свідчить про антиоксидантні та гепатопротекторні властивості досліджуваної лікарської форми.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: парацетамол, гепатит, надземна частина хрину, густий екстракт, гепатопротекторна активність, антиоксидантна дія.

ВСТУП. Значна поширеність хімічних уражень печінки, тяжкість їх перебігу диктують необхідність глибокого вивчення механізмів токсичної дії ксенобіотиків та розробки ефективних методів лікування і профілактики токсичних гепатитів. Печінка доволі часто є об'єктом хімічної агресії, оскільки більшість токсикантів має гепатотропну спрямованість своєї токсичної дії чи метаболізується в ній [6, 9]. Найчастіше хімічні uszkodження печінки спричиняють лікарські засоби, а серед них вирізняється парацетамол, який застосовується мільйонами людей [7, 10].

Гепатозахисна дія притаманна великій кількості речовин, однак у лікарській практиці використовують тільки деякі з них [4, 8]. Серед численних протекторів найбільш ефективними є ті, які втручаються в процеси метаболічної активації гепатотоксинів, модулюють ферментні системи, що беруть участь в біотрансформації ксенобіотиків, та антиоксидантні ферментні системи. Саме цим вимогам відповідають природні та синтетичні антиоксиданти.

Інтерес до лікарських рослин зростає з кожним роком. Важливим завданням сучасної науки є пошук нових ефективних препаратів рослинного походження. Все частіше сучасна медицина звертається до фітопрепаратів, які використовують як напівфункціональні засоби для лікування та профілактики

© Е.М. Вашкеба, Л.С. Фіра, П.Г. Лихацький, 2011.

різних захворювань. Відомо, що завдання всіх фітокомплексів, які містять біологічно активні речовини (поліфеноли, сапоніни, вітаміни та ін.), – проявляти адаптогенний вплив на живий організм, мобілізуючи його гомеостатичні механізми. З огляду на це, нашу увагу привернув хрін звичайний (*Armoracia rusticana* L), який здавна використовується народною медициною, але в офіційній медицині не знайшов ще свого застосування.

Метою дослідження було вивчити антиоксидантні та гепатопротекторні властивості густого екстракту з надземної частини хрину звичайного в організмі щурів за умов парацетамолового гепатиту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі використовували білих безпородних щурів масою 170–180 г. Тварин поділили на 4 групи: 1-ша – інтактні тварини; 2-га – тварини, отруєні парацетамолом в дозі 1250 мг/кг маси тіла (одноразово, шлях введення – інтрагастрально); 3-тя – щури, яким за 2 год до ураження та щоденно протягом двох днів після ураження парацетамолом вводили 10 % густий екстракт з надземної частини хрину звичайного в дозі 150 мг/кг маси тіла; 4-та – тварини, яким після ураження вводили силімарин в дозі 50 мг/кг маси тіла.

Через два дні від початку ураження тварин піддавали евтаназії з використанням тіо-

пенталу натрію. Досліджували сироватку крові та гомогенат печінки. У вищевказаних об'єктах вивчали активність процесів перекисного окиснення ліпідів за вмістом ТБК-реагуючих продуктів [1], окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [2], стан антиоксидантної системи за активністю каталази [5] та вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [11], функціональний стан печінки оцінювали за активністю лужної фосфатази (ЛФ) [3].

Результати досліджень піддавали статистичній обробці з використанням критерію Стьюдента. Зміни вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Нами встановлено, що після введення в організм щурів парацетамолу в дозі 1250 мг/кг маси тіла активувались процеси вільнорадикального окиснення, зокрема відмічали посилення процесів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків (табл. 1).

Таблиця 1 – **Вміст ТБК-реагуючих продуктів, 2,4-динітрофенілгідрозонів та активність амінотрансфераз у сироватці крові й печінці щурів, уражених парацетамолом, після введення густого екстракту з надземної частини хрину звичайного та силімарину ($M \pm m$; $n=6$)**

Показник	Група тварин			
	інтактні	уражені	ліковані екстрактом	ліковані силімарином
Сироватка крові				
ТБК-АП, мкмоль/л	2,60±0,05	6,20±0,07*	3,75±0,06**	3,70±0,05**
2,4-ДНФГ (370 нм), ммоль/г білка	0,20±0,03	0,30±0,02*	0,25±0,02	0,25±0,03
2,4-ДНФГ (430 нм), ммоль/г білка	0,24±0,01	0,29±0,02	0,25±0,03	0,26±0,02
АлАТ, мкмоль/л·год	0,25±0,02	0,42±0,03*	0,32±0,02**	0,31±0,02**
АсАТ, мкмоль/л·год	0,36±0,03	0,48±0,03	0,40±0,02	0,42±0,03
Печінка				
ТБК-АП, мкмоль/кг	0,75±0,03	1,90±0,04*	1,50±0,03**	1,60±0,03**
2,4-ДНФГ (370 нм), ммоль/г білка	0,46±0,02	0,60±0,03*	0,52±0,03	0,48±0,04
2,4-ДНФГ (430 нм), ммоль/г білка	0,60±0,025	0,67±0,015	0,65±0,04	0,65±0,03
АлАТ, мкмоль/л·год	0,70±0,04	0,95±0,03*	0,78±0,05**	0,80±0,04**
АсАТ, мкмоль/л·год	0,82±0,03	1,02±0,04*	0,92±0,04	0,92±0,03

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – вірогідні зміни між інтактними та ураженими тваринами ($p < 0,05$); ** – вірогідні зміни між ураженими та лікованими тваринами ($p < 0,05$).

З таблиці 1 видно, що після ураження щурів парацетамолом збільшувався вміст ТБК-АП в сироватці крові у 2,4 раза, у печінці – у 2,5 раза ($p < 0,05$). Наші дані узгоджуються з результатами досліджень К. А. Посохової та співавт. [7], які свідчать про те, що внаслідок оксидативного стресу, який виникає при введенні в організм парацетамолу, посилюються процеси ліпопероксидації. На це вказує підвищений вміст ТБК-реагуючих продуктів після ураження. Використаний нами екстракт з листя хрину викликав достовірне зниження даного показника в обидвох досліджуваних тканинах, хоча рівня норми ще не досяг. Очевидно, це пов'язано з недовготривалим введенням коригувального чинника і невеликим терміном дослідження розвитку медикаментозного гепатиту. Аналогічна тенденція до зниження вмісту ТБК-АП як у сироватці крові, так і в печінці тварин після парацетамолової інтоксикації спостерігалась при введенні в організм відомого гепатопротектора та антиоксиданта силімарину.

Результати досліджень цих показників практично були на одному рівні при використанні обидвох коригувальних чинників.

Останнім часом у літературі з'явилися повідомлення про те, що процесам переокиснення піддаються не тільки ліпіди, а й білкові компоненти мембран. Це призводить до змін активності ферментів, порушення синтезу нуклеїнових кислот та накопичення токсичних продуктів метаболізму. Нами досліджено вміст альдегідо- та кетопохідних білків, які утворилися внаслідок токсичної дії парацетамолу. Дослідження показників ОМБ показало, що в сироватці крові та печінці щурів після ураження їх парацетамолом збільшувався вміст 2,4-динітрофенілгідрозонів (2,4-ДНФГ) нейтрального (370 нм) та основного характеру (430 нм). Як видно з таблиці 1, вміст 2,4-ДНФГ нейтрального характеру в сироватці крові підвищився на 50 %, а в печінці – на 30 % ($p < 0,05$). При вивченні вмісту 2,4-ДНФГ основного характеру відмічено достовірне зростання

їх вмісту на 21 % в сироватці крові й на 12 % в печінці через два дні після отруєння. Застосування екстракту з хрину звичайного та силімарину призвело до зниження вмісту 2,4-ДНФГ нейтрального та основного характеру в сироватці крові уражених парацетамолом тварин, хоча зміни не були вірогідними.

У печінці спостерігалось зменшення вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків під впливом досліджуваних середників, і дані показники незначно відрізнялися від рівня норми.

Значна кількість продуктів вільнорадикального окиснення, що нагромаджується за умов парацетамолового гепатиту, чинить токсичний вплив на стан плазматичних мембран гепатоцитів. Це підтверджується підвищенням у сироватці крові активності амінотрансфераз. Зокрема, відмічено зростання активності АлАТ в 1,7 раза, активності АсАТ в 1,3 раза відносно інтактних тварин. У печінці активність АлАТ перевищувала в 1,3 раза таку в інтактних тварин, АсАТ – у 1,2 раза. Введення в уражений організм густого екстракту з хрину звичайного призвело до зниження у сироватці крові активності АлАТ на 40 %, АсАТ – на 22 %. Позитивно вплинув на ці показники силімарин, при використанні якого активність амінотрансфе-

раз у сироватці крові зменшилась на 44 та 17 % відповідно.

У печінці піддослідних тварин спостерігалась аналогічна тенденція до зниження активності даних ферментів при застосуванні екстракту з хрину звичайного та силімарину.

Ураження тварин парацетамолом призвело до інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення та посилення токсичного впливу продуктів його метаболізму на печінку. Нами досліджено активність лужної фосфатази в сироватці крові та печінці щурів усіх дослідних груп (табл. 2).

Після введення в організм парацетамолу відмічали підвищення активності лужної фосфатази в сироватці крові уражених тварин на 51 %, тоді як у печінці ми спостерігали зниження активності даного ензиму на 12 %. Це підтверджує гепатотропність цього препарату та факт розвитку медикаментозного гепатиту після потрапляння парацетамолу в організм.

В уражених тварин внаслідок інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення відбувалось пригнічення активності антиоксидантної системи, про що свідчило зниження активності каталази (в 1,4 раза) та вмісту відновленого глутатіону (в 1,3 раза) в сироватці крові.

Таблиця 2 – Активність каталази, лужної фосфатази та вміст відновленого глутатіону в сироватці крові й печінці щурів, уражених парацетамолом, після введення густого екстракту з надземної частини хрину звичайного та силімарину (M±m; n=6)

Показник	Група тварин			
	інтактні	уражені	ліковані екстрактом	ліковані силімарином
Сироватка крові				
Каталаза, мкат/л	7,80±0,30	5,40±0,19*	6,82±0,13**	6,55±0,17**
ВГ, ммоль/л	4,75±0,15	3,55±0,12*	4,40±0,13**	4,35±0,14**
ЛФ, ммоль/л	3,86±0,11	5,82±0,13*	4,60±0,12**	4,45±0,11**
Печінка				
Каталаза, мкат/кг	10,30±0,15	7,35±0,13*	9,15±0,17**	9,00±0,12**
ВГ, ммоль/кг	4,15±0,11	3,05±0,12*	3,82±0,11**	3,72±0,14**
ЛФ, ммоль/кг	4,75±0,13	4,20±0,11*	4,55±0,12**	4,60±0,10**

Аналогічна тенденція до зниження вказаних показників спостерігалась і в печінці тварин після отруєння парацетамолом. Це зниження як для каталази, так і для відновленого глутатіону становило близько 30 %.

Для корекції цих порушень ми використали густий екстракт з хрину звичайного та препарат, який відомий як гепатопротектор та антиоксидант – силімарин. При застосуванні обидвох вказаних середників активність лужної фосфатази в сироватці крові знизилась, а в печінці дещо підвищилась, що є підтверд-

женням гепатопротекторної активності використаних нами лікарських форм. Густий екстракт з надземної частини хрину звичайного за активністю виявився не менш ефективним, ніж силімарин.

Позитивно вплинув досліджуваний нами екстракт на показники антиоксидантної системи. При його введенні в уражений організм спостерігали підвищення активності каталази та вмісту відновленого глутатіону (на 18 % в обидвох випадках) в сироватці крові щурів. У печінці ці показники теж наближались до

рівня норми при застосуванні екстракту з хрину звичайного. При порівнюванні впливу силімарину на показники антиоксидантної системи можна сказати, що досліджуваний екстракт був дещо ефективнішим стосовно відомого уже гепатопротектора.

Таким чином, проведені дослідження дозволили виявити позитивний вплив густого екстракту з надземної частини хрину звичайного на окиснювальні процеси в організмі тварин за умов ураження їх парацетамолом, а також на показники антиоксидантної систе-

ми та проникність плазматичних мембран гепатоцитів.

ВИСНОВОК. Отримані результати підтвердили гепатопротекторні та антиоксидантні властивості густого екстракту з надземної частини хрину звичайного, що робить його надзвичайно перспективним у плані створення нових лікарських засобів з метою подальшого використання у клініці як антиоксиданта за різних патологічних станів, що супроводжуються активацією в організмі окиснювальних процесів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Арчаков А. И. Модификация белков активным кислородом и их распад / А. И. Арчаков, И. М. Михосоев // Биохимия. – 1998. – **54**, № 2. – С. 179–186.
3. Біологічна хімія. Лабораторний практикум / за заг. ред. проф. Я. І. Гонського. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 287 с.
4. Гундерманн К. Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов / К. Й. Гундерманн // Клини. перспективы гастроэнтерол. и гепатол. – 2002. – **2**. – С. 3–8.
5. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Моисеев С. В. Лекарственная гепатотоксичность / С. В. Моисеев // Клини. фармакол. и тер. – 2005. – № 14 (1). – С. 10–14.
7. Посохова К. А. Влияние тiotриазоліну й ацетилцистеїну на стан печінки при її ураженні парацетамолом / К. А. Посохова, А. С. Вольська, І. А. Демчук // Запороз. мед. журн. – 2010. – **12**, № 5. – С. 44–48.
8. Скрипник І. М. Гепатопротекторні засоби в сучасній гепатології / І. М. Скрипник // Consilium Medicum Ukraina. – 2007. – № 1 (5). – С. 11–15.
9. Ушкалова Е. А. Лекарственные поражения печени / Е. А. Ушкалова // Врач. – 2007. – № 3. – С. 22–26.
10. Шифман Е. М. Парацетамол: терапевтическое применение и проблема острых отравлений / Е. М. Шифман, А. Л. Ершов // Общая реаниматология. – 2007. – № 1 (III). – С. 33–39.
11. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70–77.

Э.М. Вашкеба¹, Л.С. Фира², П.Г. Лихацкий²
УЖГОРОДСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ¹

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО²

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСТРАКТА С НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ХРЕНА ОБЫКНОВЕННОГО В УСЛОВИЯХ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТА

Резюме

В условиях парацетамолового гепатита показано лечебное действие экстракта с надземной части хрена обыкновенного, которое по своему выражению подобно действию известного гепатопротектора силимарина. Установлено, что введение в организм крыс, пораженных парацетамолом, густого экстракта с хрена приводит к угнетению процессов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, что, в свою очередь, вызывает снижение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и содержания

ния восстановленного глутатиона. Все это свидетельствует об антиоксидантных и гепатопротекторных свойствах исследуемой лекарственной формы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: парацетамол, гепатит, надземная часть хрена, густой экстракт, гепатопротекторная активность, антиоксидантное действие.

Ye.M. Vashkeba¹, L.S. Fira², P.H. Lykhatskyi²
UZHHOROD NATIONAL UNIVERSITY¹
I.YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY²

THE USING OF EXTRACT FROM THE AERIAL PART OF HORSERADISH USUAL UNDER CONDITIONS OF PARACETAMOL HEPATITIS

Summary

Under conditions of paracetamol hepatitis there was demonstrated a therapeutic effect of the extract of an aerial part of horseradish usual, which by its expression has a similar effect to the known hepatoprotectors of silymarin. It was Found, that injection in the body of rats affected by paracetamol, a thick extract from horseradish leads to the inhibition of processes of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins, that in turn causes decrease of the activity of aminotransferases, catalase, alkaline phosphatase and the content of reduced glutathione. All above mentioned suggests about the antioxidant and hepatoprotective properties of an investigated medical form.

KEY WORDS: paracetamol, hepatitis, an aerial part of horseradish, thick extract, hepatoprotective activity, antioxidant action.

Отримано 09.12.10

Адреса для листування: П.Г. Лихацький, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.