

## ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТЕТРАХЛОРОМЕТАНОМ

© Л. В. Савченкова, В. В. Рокотянська, О. Д. Немятих

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**Резюме:** стаття присвячена вивченню окисного гомеостазу організму щурів при застосуванні аронії чорноплідної на тлі токсичного гепатиту тетрахлорометанового генезу. Експериментально доведено, що аронія чорноплідна має виражену антиоксидантну активність, що проявляється значним зниженням утворення і накопичення первинних і кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів на тлі збереження вмісту та активності основних компонентів антиоксидантної системи захисту організму в печінці щурів з токсичним гепатитом. Найвираженіший ефект аронія чорноплідна проявляє при курсовому застосуванні в дозі 258 мг/кг протягом 10 днів.

**Ключові слова:** токсичний гепатит, аронія чорноплідна, окисний гомеостаз.

**Вступ.** На сучасному етапі розуміння ролі печінки в організмі є аксіомою, що цей орган відіграє провідну роль у знешкодженні будь-яких ксенобіотиків. Детоксикуюча функція печінки полягає в затримці, нейтралізації та виведенні з організму токсичних сполук, що має особливе значення в клініці професійних інтоксикацій, враховуючи той факт, що більшість токсичних сполук депонується тією чи іншою мірою в печінці і саме через печінку відбувається повне або часткове знешкодження та виведення.

Патогенез токсичних гепатитів (ТГ) є складним та не може розглядатися лише як результат прямої токсичної дії промислових отрут. Багатьма дослідженнями встановлено, що суттєву роль у механізмі розвитку та прогресування ТГ відіграє вплив отрути на стан окисного гомеостазу організму, порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги за умов впливу на організм промислових чинників різного генезу [1, 2, 3]. Саме тому однією з найважливіших вимог до високоєфективних гепатопротекторів є здатність останніх впливати на інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та стан антиоксидантної системи організму (АОС). Однак лікарські засоби з антиоксидантними та антирадикальними властивостями, які існують на сьогодні, є препаратами синтетичного походження, здатні негативно впливати на стан печінки, формуючи «порочне коло». Саме тому останнім часом особлива увага приділяється пошуку та розробці високоефективних гепатопротекторів серед лікарської рослинної сировини.

На увагу заслуговує аронія чорноплідна, яка розповсюджена по всій території України. Відомо, що горобина (аронія) чорноплідна містить величезний комплекс пектинових і дубильних речовин, вітамінів, макро- і мікроелементів, цукрів.

До її складу входять діанідин і його глікозиди, флаворутиноїди, пектини, аскорбінова кислота, йод, нікотинова кислота, рибофлавін, фолієва кислота, токоферол, віск, ліпіди та ін. Відомо, що антоціаніни аронії проявляють протизапальну, антирадикальну й антиоксидантну дію.

Мета роботи – вивчення антиоксидантних властивостей кріопорошку аронії чорноплідної у щурів із токсичним ураженням печінки тетрахлорометанового генезу.

**Методи дослідження.** Дослідження виконано на 54 статевозрілих безпородних щурах обох статей, масою 160-220 г. Тварини знаходились в умовах віварію ДЗ «ЛДМУ» та отримували стандартну дієту у вигляді гранульованого корму за встановленими нормами. Доступ щурів до води був вільним.

Експериментальною моделлю слугував патологічний процес, що розвивається у тварин при внутрішньоочередовинному введенні тетрахлорометану в дозі 4 мл/кг протягом 4-х діб [4].

Кріопорошок аронії чорноплідної та референтний препарат силібор (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) вводили перорально в дозах, відповідно, 258 мг/кг та 165 мг/кг у вигляді 5% водної суспензії щоденно протягом 10 діб через 1 годину після введення тетрахлорометану.

Для проведення комплексних досліджень у рамках виконання поставлених у роботі задач використовували гомогенат печінки, зразки яких готували на льоду з використанням охолодженого (4°C) ізотонічного розчину натрію хлориду. Всі дослідження виконували в динаміці: перед початком лікування, на 7 і 14 добу дослідження.

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за концентрацією в печінці первинних (дієнові кон'югати – ДК) і кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з 2-тіо-бар-

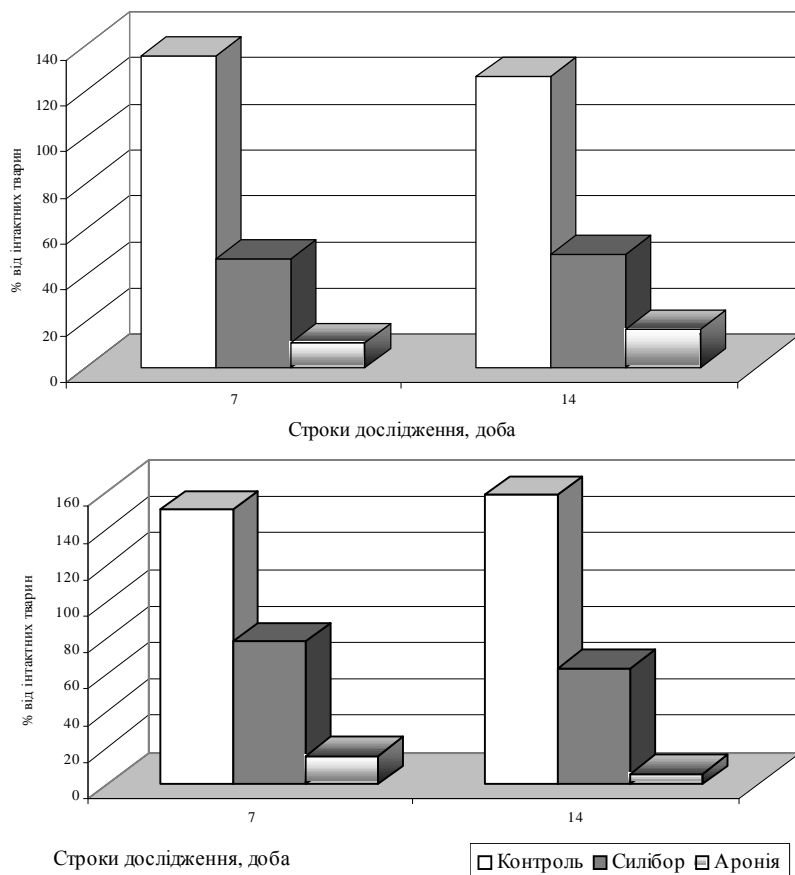
бітуровою кислотою (ТБК-продукти) [5, 6]. Стан АОС оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази та рівнем SH-груп [7, 8, 9].

Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Pentium-III з тактовою частотою 900 MHz з використанням стандартного пакета програм «Mathematica V. 5,0», а також t критерію Ст'юдента [10].

**Результати й обговорення.** Проведеними дослідженнями встановлено, що формування ТГ призводить до суттєвого (в 2,2-2,4 раза) та вірогідного ( $P < 0,001$ ) підвищення в гомогенаті печінки рівня первинних продуктів ПОЛ, які мають у своїй структурі подвійні ненасичені зв'язки у всі строки дослідження. Слід зазначити, що аж до 14 доби спостереження не відмічається будь-якої динаміки відновлення зазначеного показника, що свідчить про тяжкість патології, що формується. При цьому застосування кріопорошку аронії чорноплідної протягом 10 днів приводить до суттєвого зниження утворення та накопичення в печінці ДК. Як видно з рисунка 1, вже на сьому добу спостереження рівень первинних продуктів ПОЛ знижується на 53 % та 49 % відносно показників у контролі на 7 та 14 добу спостереження відповідно. Необхідно зазначи-

ти, що рівень ДК у печінці щурів дослідної групи практично дорівнює показнику в інтактних щурів. Необхідно також вказати, що застосування за аналогічною схемою препарату порівняння силібору проявляє досить виражену терапевтичну дію, однак ефективність препарату на 22–25 % нижча, ніж кропорозу аронії чорноплідної.

При вивченні інтенсивності накопичення в печінці продуктів ПОЛ, що реагують з 2-ТБК, було встановлено, що формування токсичного ураження печінки тетрахлорометанового ґенезу призводить до збільшення накопичення зазначених продуктів вільнорадикального окислення в 2,5-2,8 раза у всі строки дослідження. В групі щурів, які отримували з лікувально-профілактичною метою кріопорошок аронії чорноплідної, відмічається суттєве стримування утворення та накопичення ТБК-продуктів, коли рівень вказаних продуктів на 42–57 % нижчий, ніж у контрольній групі тварин. Особливо слід зазначити, що вже на 14-ту добу спостереження вміст продуктів ПОЛ, що реагують з 2-ТБК в печінці щурів з ТГ, не має вірогідних відмінностей від показників у щурів інтактної групи. Препарат порівняння силібор проявляв досить виражений, але значно менший ефект, ніж горобина чорноплідна (рис.1).



**Рис. 1.** Вплив аронії чорноплідної на рівень продуктів ПОЛ у печінці щурів із токсичним гепатитом у динаміці (А – рівень дієвих кон'югатів; В – рівень ТБК продуктів).

Аналіз результатів, які було отримано на наступному етапі досліджень, дозволив встановити, що досліджуваний потенційний гепатопротектор здатний відновлювати рівень та активність компонентів АОС печінки за умов токсичного ураження тетрахлорометаном. Як видно з таблиці 1, формування ТГ призводить до вірогідного зниження рівня та активності основних компонентів АОС. Так, доведено, що в зазначених умовах експерименту відмічається суттєве і вірогідне зниження активності ком-

понентів ферментативної ланки АОС – СОД та каталази в 1,3-1,9 та 1,2-1,5 раза, відповідно, у різні терміни спостереження. Разом з тим курсове застосування аронії чорноплідної попереджає інактивацію ферментів АОС, утримуючи її на рівні показників, що не мають вірогідних відмінностей від таких у інтактних щурів. Препарат порівняння в зазначених умовах експерименту проявляв суттєвий, але значно менший (на 10–20 %) ефект, ніж кріопорошок аронії чорноплідної.

**Таблиця 1.** Вплив аронії чорноплідної на стан компонентів антиоксидантної системи у щурів із токсичним гепатитом n=8-10

Група тварин	Стат. показник	Строки дослідження		
		1	7	14
Сульфгідрильні групи (ммоль/г)				
Інтактна	M±m	4,52 0,30		
Контроль	M±m	1,61* 0,24	1,48* 0,18	1,42* 0,09
Силібор	M±m		3,31*/** 0,35	3,72** 0,39
Аронія чорноплідна	M±m		3,93** 0,27	4,43** 0,29
СОД (Мкат/г)				
Інтактна	M±m	61,67 3,27		
Контроль	M±m	30,83* 3,32	31,67* 3,02	44,17* 3,32
Силібор	M±m		48,33 5,31**	55,00 4,32
Аронія чорноплідна	M±m		58,33** 2,10	60,83** 3,66
Каталаза (Мкат/г)				
Інтактна	M±m	94,07 8,20		
Контроль	M±m	51,62* 7,73	53,28* 7,55	69,10* 7,95
Силібор	M±m		74,93** 4,83	81,59 7,63
Аронія чорноплідна	M±m		83,25** 8,16	97,40 10,89

**Примітка:** \* – вірогідно порівняно з інтактними тваринами; \*\* – вірогідно порівняно з контролем.

Схожа динаміка змін відмічається і при вивченні впливу потенційного гепатопротектора на рівень одного з компонентів неферментативної ланки АОС –сульфгідрильних груп [11]. Проведеними дослідженнями встановлено, що формування ТГ призводить до зниження рівня SH-груп у печінці щурів на 7 та 14 добу спостереження в середньому у 2,8-3,2 раза. Привертає на себе увагу стабільність виявлених змін, коли аж до 14-ї доби спостереження не відмічається будь-якої тенденції до відновлення зазначених показ-

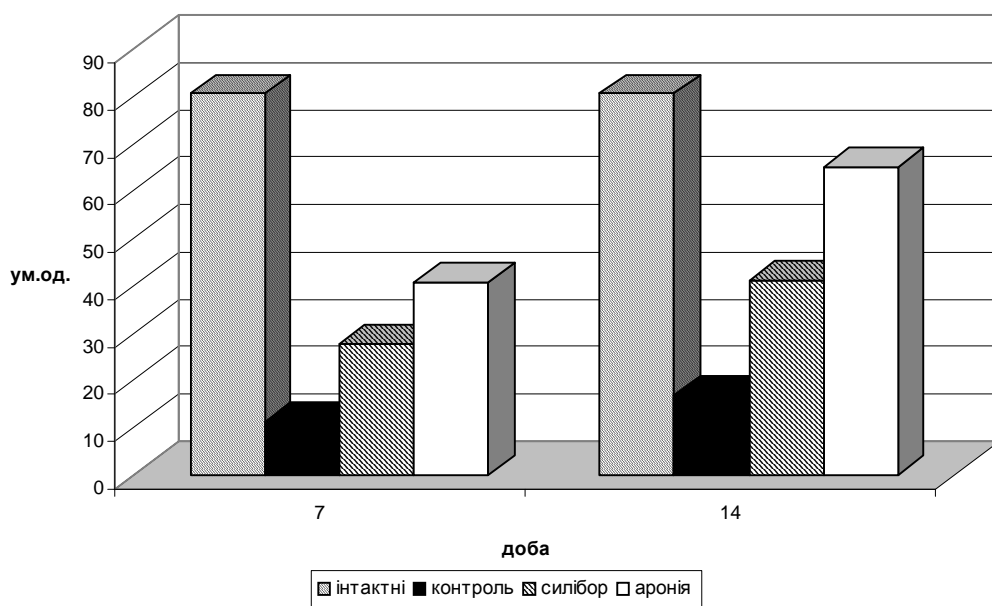
ників АОС. Курсове ж застосування аронії чорноплідної сприяє відновленню рівня сульфгідрильних груп у печінці тварин з ТГ у всі терміни спостереження, підвищуючи рівень останніх в середньому у 2,7-2,9 раза. Особливо слід відмітити, що вже до 14-ї доби спостереження рівень SH-груп в печінці тварин з тетрахлорометановим гепатитом не має вірогідних відмінностей від показників у інтактних щурів (табл.1).

Отримані та наведені вище дані свідчать про виснаження основних компонентів АОС при

формуванні гепатиту токсичного ґенезу. Лікувально-профілактичне застосування аронії чорноплідної попереджає витрачання компонентів системи антиоксидантного захисту на знешкодження вільних радикалів та продуктів ПОЛ, що утворюються у великій кількості при формуванні ТГ.

На підставі даних, які відображають активність основних ферментів антирадикального захисту клітини – СОД та каталази, а також результатів визначення рівня ТБК-активних продуктів в умовах експерименту, що вивчається, нами був розрахований сумарний показник окисного гомеостазу – фактор антиоксидантного захисту (ФАО). Встановлено, що формування ТГ супроводжується суттєвим зниженням показника ФАО у всі терміни спостереження (рис. 2). Характерно, що вже

на 7-му добу дослідження цей показник знижується у 3 рази порівняно з групою інтактних щурів. Разом з тим до 14-ї доби спостереження відмічається чітка тенденція до відновлення зазначеного показника, хоча і до цього терміну спостереження показник ФАО залишається 4,8 рази менший, ніж у тварин інтактної групи. Привертає увагу, що курсове застосування аронії чорноплідної призводить до значного підвищення ФАО в дослідній групі тварин порівняно з контролем упродовж всього періоду дослідження. На рисунку 2 видно, що цей препарат призводить до підвищення ФАО відносно показників у контролі у 3,7-4,0 рази на 7-му та 14-ту добу спостереження відповідно. Препарат порівняння силібор сприяє підвищенню ФАО, відповідно, у 2,4-2,5 рази.



**Рис. 2.** Фактор антиоксидантного стану у щурів із токсичним гепатитом на тлі застосування аронії чорноплідної.

Отже, порівняльний аналіз стану окисного гомеостазу організму щурів із токсичним гепатитом дозволяє дійти висновку, що курсове застосування аронії чорноплідної сприяє збереженню всього пулу складових антиоксидантної системи захисту організму, що попереджає утворення і накопичення продуктів ПОЛ і, як наслідок, порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в умовах патології токсичного ґенезу.

**Висновки.** 1. Формування токсичного гепатиту призводить до порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в печінці щурів з пере-

важанням реакцій утворення та накопичення основних продуктів ліпідперекислення на тлі виснаження основних компонентів антиоксидантної системи. Максимально виражені зміни в печінці відмічаються на 7-му добу спостереження.

2. Курсове застосування аронії чорноплідної в дозі 258 мг/кг протягом 10 днів з лікувально-профілактичною метою на тлі токсичного ураження печінки попереджає утворення і накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів на тлі збереження рівня та активності основних компонентів ферментативної та не ферментативної ланок антиоксидантної системи.

**Література**

1. Архій Е. Й. Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату *Hepar Compositum* / Е. Й. Архій, О. М. Паш // Биологическая терапия. – 2003. – № 2. – С. 11-16.
2. Яковенко Э. П. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 47-129.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей; пер с англ. – М.: Медицина, 1999. – 864 с.
4. Доклинические исследования лекарственных средств: [методические рекомендации]; под. ред. член-корр. АМН Украины А. В. Стефанова. – Київ: Авиценна, 2002. – 567 с.
5. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Г. Г. Гаршвили // Современные методы в биохимии; под ред. Ореховича В. И. – М.: Медицина, 1977. – С. 57-59.
6. Доклінічне вивчення геріатричних препаратів: [методичні рекомендації] / Л. П. Купраш, І. С. Безверха, М. У. Заїка [та ін.]. – Київ: ДФЦ МОЗ України, 2000. – 20 с.
7. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. А. Ковалев // Вопросы мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
8. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, И. Л. Иванова, И. Г. Майорова. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.
9. Ellman G.L. Tissue silfhydril group // G.L. Ellman Arc.Biochem.Biophys. – 1959. – Vol.25. – P. 70–77.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика; пер с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
11. Беленічев І. Ф. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / І. Ф. Беленічев, Є. Л. Левицький, Ю. І. Губський та співавт. // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 3. – С. 24-31.

**ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ТЕТРАХЛОРОМЕТАНОМ**

**Л. В. Савченкова, В. В. Рокотянская, О. Д. Немятых**

*ГУ «Луганский государственный медицинский университет»*

**Резюме:** статья посвящена изучению окислительного гомеостаза организма крыс при применении аронии черноплодной на фоне токсического гепатита тетрахлорометанового генеза. Экспериментально доказано, что арония черноплодная обладает выраженной антиоксидантной активностью, что проявляется в значительном снижении образования и накопления первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов на фоне сохранения содержания и активности основных компонентов антиоксидантной системы защиты организма в печени крыс с токсическим гепатитом. Наиболее выраженный эффект аронии черноплодная проявляет при курсовом применении в дозе 258 мг/кг в течение 10 дней.

**Ключевые слова:** токсический гепатит, арония черноплодная, окислительный гомеостаз.

**STUDY OF THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF ARONIA MELANOCARPA AT TOXIC LIVER DEFEAT CAUSED BY TETRACHLOROMETHANE**

**L. V. Savchenkova, V. V. Rokotyanska, O. D. Nemyatykh**

*SI «Luhansk State Medical Univerity»*

**Summary:** the article is devoted to the study of oxidizing homoeostasis of rat's organism at application of Aronia melanocarpa on the background of toxic hepatitis of tetrachloromethane genesis. It is experimentally well-proven that Aronia melanocarpa possesses the expressed antioxidant activity, that shows up in the considerable decline of production and accumulation of the primary and final products of lipids peroxidation on the background of keeping of the maintainance and activity of basic components of the antioxidant system of organism defence in the liver of rats with toxic hepatitis. The most expressed effect of Aronia melanocarpa shows at course application in a dose of 258 mg/kg during 10 days.

**Key words:** toxic hepatitis, Aronia melanocarpa, oxidizing homoeostasis.