Рекомендовано д-м біол. наук, проф. Л.С. Фірою

УДК 616.36+616.15]:615.322:582.725.4

ВПЛИВ НАСТОЯНКИ ЕХІНАЦЕЇ У ПОЄДНАННІ З МЕЛАТОНІНОМ НА ОБМІН ВУГЛЕВОДІВ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ, ІНТОКСИКОВАНИХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

©І.Ф. Мещишен, І.М. Яремій, Н.В. Давидова

Буковинський державний медичний університет

Резюме: вивчено вплив настоянки ехінацеї у поєднанні з мелатоніном на біохімічні показники, що характеризують обмін вуглеводів у печінці білих щурів за умов їх інтоксикації тетрахлорметаном. На 5-ту добу після отруєння щурів тетрахлорметаном у печінці тварин зросла активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази і 6-фосфоглюконатдегідрогенази (47 і 34%), знизилася активність піруваткінази, лактатдегідрогенази, фруктозо-1,6-дифосфатази та глюкозо-6-фосфатази (на 14, 43, 22 та 26 % відповідно порівняно з контролем). Введення інтоксикованим тваринам настоянки ехінацеї у поєднанні з мелатоніном сприяло нормалізації усіх досліджуваних показників вуглеводного обміну у печінці щурів вже на 5-ту добу від початку їх введення.

Ключові слова: настоянка ехінацеї, мелатонін, білі щури, обмін вуглеводів, тетрахлорметан.

Вступ. Значне місце в структурі захворюваності, обумовленої дією ксенобіотиків, займають хімічні ушкодження печінки – органа, якому належить ключова роль у регуляції обміну білків, ліпідів і вуглеводів у цілісному організмі [1, 8]. Патологічні процеси в печінці, викликані токсичними речовинами, що широко використовуються в промисловості, супроводжуються порушенням ферментативної рівноваги в ній [6, 11]. Інтенсивність вуглеводного обміну є одним з чутливих показників функціонального стану печінки [6].

Відомо, що токсичні ушкодження печінки супроводжуються посиленням процесів вільнорадикального окиснення біомолекул, що призводить до порушення цілісності мембран гепатоцитів та їх основних функцій [11]. Вільнорадикальна концепція токсичних ушкоджень печінки обумовлює можливість використання в гепатології антиоксидантних лікарських препаратів [1, 3, 7]. Настоянка ехінацеї пурпурової містить велику кількість природних антиоксидантів [2, 7]. За даними сучасних досліджень, гормон епіфіза мелатонін має широкий спектр біологічної дії, в тому числі потужні антиоксидантні властивості та вплив на обмін вуглеводів [5, 9].

Метою даного дослідження було вивчення ефективності сумісної дії ехінацеї та мелатоніну на біохімічні показники, що характеризують обмін вуглеводів у печінці білих щурів за умов їх інтоксикації тетрахлорметаном.

Методи дослідження. Досліди проведено на білих щурах-самцях масою (180±10) г, яких утримували за стандартних умов віварію. Усі досліди на тваринах проводили із дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують із експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986). Тварин поділено на три групи: I – контроль (тварини, які знаходилися в умовах штучного освітлення інтенсивністю 1500 люкс у режимі 12 год освітлення (08.00-20.00) та 12 год темряви (12С:12Т); II – щури, інтоксиковані тетрахлорметаном (CCl_4) шляхом дворазового (через день) внутрішньошлункового введення їм 50% олійного розчину CCl_4 із розрахунку 0,25 мл/100г маси тіла, які знаходились у тих же умовах освітлення, що й контрольні; III – щури, які перебували при аналогічних умовах світлового режиму, та яким на фоні інтоксикації тетрахлорметаном щоденно перорально вводили настоянку ехінацеї (0,25 мл/кг) та препарат мелатоніну (3 мг/кг). Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 5-ту добу після останнього введення CCl_4. У супернатанті 5% гомогенату печінки на трис-HCl-буфері (pH 7,4) визначали активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази [КФ 1.1.1.49] (Г-6-ФДГ) [4], 6-фосфоглюконат-дегідрогенази [КФ 1.1.1.43] (6-ФГДГ) [4], піруваткінази [КФ 2.7.1.40] (ПК) [6], лактатдегідрогенази [КФ 1.1.1.29] (ЛДГ) [6], фруктозо-1,6-дифосфатази [КФ 3.1.3.11] та глюкозо-6-фосфатази [КФ 3.1.3.9] [6]. Отримані експериментальні дані опрацьовували статистично методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Згідно з отриманими результатами (табл. 1), на 5-ту добу після інтоксикації тетрахлорметаном у печінці тварин спостерігалося пригнічення процесів анаеробного гліколізу (активності ПК та ЛДГ були на 14 та 43% нижчими, ніж у тварин контрольної групи), глюконеогенезу (активності глюкозо-6-фос-

Таблиця 1. Вплив настоянки ехінацеї пурпурової у поєднанні з мелатоніном на показники вуглеводного обміну в печінці щурів за умов інтоксикації тетрахлорметаном

	Контроль	Гепатит	Гепатит+ ехінацея+ мелатонін
Піруваткіназа, мкмоль ПВК/хв•мг білка	56 ± 2,6	48 ± 2,2*	53 ± 2,3
Лактатдегідрогеназа, мкмоль НАДН/хв•мг білка	3,0 ± 0,18	1,7 ± 0,16*	2,81 ± 0,24
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, мкмоль $НАДФН_2$/хв•мг білка	6,23 ± 0,43	9,18 ± 0,64*	7,24 ± 0,58
6-фосфоглюконатдегідрогеназа, мкмоль $НАДФН_2$/хв•мг білка	5,04 ± 0,48	6,74 ± 0,36*	5,83 ± 0,50
Глюкозо-6-фосфатаза, мкг Р/хв•мг білка	24,8 ± 1,64	19,33 ± 1,35*	25,2 ± 1,94
Фруктозо-1,6-дифосфатаза, мкг Р/хв•мг білка	8,93 ± 0,54	6,64 ± 0,61*	8,28 ± 0,64

фатази та фруктозо-1,6-дифосфатази у печінці гепатитних тварин були відповідно на 22 та 26 % нижчими від показників контролю) та активація окисної стадії пентозофосфатного шляху окислення глюкозо-6-фосфату (активності Г-6-ФДГ та 6-ФГДГ були відповідно на 47 та 43% вищими, ніж у тварин контрольної групи).

Підвищення активностей гліколітичних ферментів найімовірніше зумовлене тканинною гіпоксією, яка має місце у гепатоцитах при їх ушкодженні тетрахлорметаном [11].

Підвищення активності ферментів окисної стадії ПФШ, можливо, направлене на підвищення пулу НАДФН. НАДФН відіграє важливу роль у детоксикації ряду токсичних речовин, зокрема метаболітів тетрахлорметану як шляхом регенерації глутатіону, який за допомогою глутатіонпероксидази знешкоджує пероксид водню та гідропероксиди жирних кислот, так і через активацію мікросомальної системи окислення, а також активуючи відновне реамінування в умовах пригнічення активності ферментів орнітинового циклу сечовиноутворення [10].

Інтоксикація щурів тетрахлорметаном може призвести до порушення здатності гепатоцитів підтримувати фізіологічно нормальний уміст глюкози у крові, зокрема, за рахунок пригнічення глюконеогенезу, зокрема активності ключового ферменту цього процесу – глюкозо-6-фосфатази [6].

У печінці щурів, які на фоні інтоксикації CCl_4 отримували настоянку ехінацеї пурпурової у поєднанні з мелатоніном, усі досліджувані показники вуглеводного обміну не відрізнялися від таких у інтактних тварин, що свідчить про гепатопротекторні властивості досліджуваних засобів корекції. Згідно з літературними джерелами [2, 7], настоянка ехінацеї пурпурової відзначається гепатозахисною дією, яка, імовірно, обумовлена присутністю у ній поліфенолів, хлорогенової кислоти, дубильних речовин, ефірних олій, фітостеролів тощо [7].

Щодо імовірних механізмів гепатозахисної дії мелатоніну, то у літературі є експериментальні дані про ефективність екзогенного мелатоніну за умов гепатобіліарної патології, зокрема при токсичному гепатиті у мишей, викликаному введенням їм тетрахлорметану [12]. Одним із імовірних механізмів гепатозахисної дії мелатоніну вважають його здатність знешкоджувати активні форми кисню [5]. Раніше [12] в умовах in vitro було показано протективну дію мелатоніну при ушкодженні печінки мишей тетрахлорметаном: мелатонін у дозі 10 мг/кг пригнічував утворення в гепатоцитах малонового альдегіду (кінцевий продукт пероксидного окиснення ліпідів).

Отже, поєднане введення настоянки ехінацеї та мелатоніну виявляє виражений гепатопротекторний ефект, що проявляється нормалізацією показників вуглеводного обміну в печінці щурів, отруєних тетрахлорметаном.

Висновки. 1. Інтоксикація щурів CCl_4 супроводжується порушенням обміну вуглеводів у печінці тварин (активація окисної стадії ПФШ окислення глюкозо-6-фосфату, пригнічення гліколізу та глюконеогенезу). 2. Уведення настоянки ехінацеї у поєднанні з мелатоніном сприяє нормалізації порушень вуглеводного обміну у печінці, інтоксикованих тетрахлорметаном щурів уже на 5-ту добу введення.

Література

1. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения. – 2001. –Т.3, №1. – С. 16-18.

2. Геруш І.В. Стан оксидантної та антиоксидантної систем організму за умов норми і експериментальної патології та дії спиртової настоянки ехінацеї пурпурової: Дис. ... канд. мед. наук. – Чернівці, 1998. – 178 с.

3. Доркина Е.Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений //Эксперим. и клин. фармакология. – 2004. –Т.67, № 6. – С. 41-44.

4. Захарьин Ю.Л. Метод определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы // Лаб. дело. – 1967. –№ 6. – С. 327-330.

5. Коркушко О.В., Шатило В. Б. Шишковидная железа: физиологическая роль в организме, функциональная недостаточность в пожилом возрасте, возможные

пути коррекции // Медичний Всесвіт. – 2003. – Т. 3, № 2. – С.16-24.
6. Мещишен И.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений на обмен веществ в норме и патологии: Дис. ... д-ра биол.наук. –Черновцы, 1991. – 254 с.
7. Мінак О.М. Дослідження дії Ехінацеї пурпурової на біохімічні поканики при гострому тетрахлорметановому гепатиті // Лаб. діагностика. – 2003. – № 1. – С. 51-53.
8. Нечаев В.В., Радченко В.Г., Шабров А.В. Хронические заболевания печени: этиология, клиника, диагностика, лечение, эпидемиология, профилактика. – СПб: Лань, 2000. – 192 с.
9. Пішак В.П., Булик Р.Є. Механізм участі шишкоподібної залози в забезпеченні циркадіанної ритмічності фізіологічних функцій // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т.10, №4. – С. 5-8.
10. Савилов П.Н. Состояние амакобезвреживающей функции печени при хроническом активном гепатите // Пат. физ. и эксперим. терапия. – 2004. – № 1. – С. 24-25.
11. Weber L.W., Bool M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkans: carbon tetrachloride as a toxicological model //Crit. Rev. Toxicol. – 2003. – V. 3, № 2. – P. 105-136.
Xu Jian-Ming, Xu-Shu-Jun, Mei Qiao et al. Protective effect of melatonin in case of oxidative injury of rats liver caused by carbon tetrachloride // Pharmacol. Bull. –1999. – Vol. 15, N 4. – P. 311-313.

ВЛИЯНИЕ НАСТОЙКИ ЭХИНАЦЕИ В СОЧЕТАНИИ С МЕЛАТОНИНОМ НА ОБМЕН УГЛЕВОДОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС, ИНТОКСИЦИРОВАННЫХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

И.Ф. Мещишен, И.Н. Яремий, Н.В. Давыдова

Буковинский государственный медицинский университет

Резюме: изучали влияние настойки эхинацеи в сочетании с мелатонином на биохимические показатели, характеризирующие обмен углеводов в печени белых крыс при интоксикации тетрахлорметаном. На 5 сутки после отравления крыс тетрахлорметаном в печени животных повысились активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконат-дегидрогеназы (47 и 34%), снизились активности пируваткиназы, лактатдегидрогеназы, фруктозо-1,6-дифосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы (на 14, 43, 22 та 26 % соответственно в сравнении с контролем). Введение интоксицированным животным настойки эхинацеи в сочетании с мелатонином способствовало нормализации всех исследованных показателей углеводного обмена в печени уже на 5 сутки от начала их введения.

Ключевые слова: настойка эхинацеи, мелатонин, белые крысы, обмен углеводов, тетрахлорметан.

EFFECT OF ECHINACEA TINCTURE IN COMBINATION WITH MELATONIN ON CARBOHYDRATE METABOLISM IN LIVER OF RATS INTOXICATED WITH TETRACHLOROMETHANE

I.F. Meshchyshen, I.M. Yaremiy, N.V. Davydova

Bucovynian State Medical University

Summary: the effect of Echinacea tincture in combination with melatonin on biochemical indices characterizing carbohydrate metabolism in the liver of rats intoxicated with tetrachloromethane has been studied. On the 5th day after poisoning of rats with tetrachloromethane activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase have been increased (47 and 37 %), activities of pyruvate kinase, lactate dehydrogenase, fructose-1,6-diphosphatase and glucose-6-phosphatase have been decreased (14, 43, 22 and 26 % correspondently lower control level). Introduction of Echinacea tincture in combination with melatonin caused normalization of all investigated indices of carbohydrate metabolism in the liver of intoxicated rats on the 5th day of introduction.

Key words: Echinacea tincture, melatonin, white rats, carbohydrate metabolism, tetrachloromethane.