

І.В. Лукашевич

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ЧИСТОТІЛУ ВЕЛИКОГО НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВОГО УРАЖЕННЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ У ЩУРІВ

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. – проф. О.І. Волошин)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Досліджено зміни інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та активність глутатіонової антиоксидантної системи (ГАОС) в крові та печінці щурів за умов експериментального ерозивно-виразкового ураження гастроудоденального комплексу. Встановлено збільшення вмісту первинних та проміжних продуктів ВРОЛ та зниження активності ГАОС. Аналізується ефективність корекції цих порушень за допомогою настоянки чистотілу великого (ЧВ). Доведено його антиоксидантні властивості.

Ключові слова: вільнорадикальне окиснення ліпідів, глутатіонова антиоксидантна система, щури.

Вступ. Вільнорадикальне окиснення ліпідів (ВРОЛ) – це широко розповсюджений універсальний процес, що постійно проходить в нормі у клітинних мембранах з використанням ланцюгового вільнорадикального механізму при безпосередній участі молекулярного кисню і є важливою ланкою синтезу деяких біологічно активних речовин. Вільні радикали виконують роль активних центрів молекул, що беруть участь у біологічному окисненні та у взаємопов'язаних з ним реакціях вивільнення та утилізації енергії, необхідної для функціонування основних процесів життєдіяльності [1,2,8,9,10].

Надмірну активацію процесів ВРОЛ розглядають як одну з причин пошкодження цілісності клітинних мембран, розвитку деструктивних процесів, а, значить, і порушення життєдіяльності клітин у цілому [5,7].

Посиленню активності ВРОЛ у біологічних субстратах протидіють ферментні і неферментні антиоксидантні системи. Однією з найпотужніших універсальних антирадикальних систем організму є ГАОС, що має антиоксидантний, детоксикаційний, радіопротекторний, мембраностабілізуючий ефекти і бере участь у процесах синтезу і розпаду білка, синтезу ДНК, діє здебільшого на клітинному рівні.

Активація ВРОЛ відбувається за багатьох патологічних процесах, в тому числі і при хронічних запаленнях гепатобіліарної та гастроудоденальної систем. При цьому відбувається нагромадження у тканинах проміжних продуктів ВРОЛ, що призводить до деструкції клітинних мембран та зниження активності систем антиоксидантного захисту [3,7]. Тому пошук препаратів, які володіють антиоксидантними властивостями, особливо рослинного походження є дуже актуальним.

Мета дослідження. Вивчити вплив настоянки чистотілу великого (ЧВ) на інтенсивність процесів ВРОЛ та активність протирадикальних захисних

систем за умов експериментального ерозивно-виразкового ураження гастро-дуоденальної слизової оболонки.

Матеріал та методи. Досліди проведено на 50 білих безпорідних статевозрілих щурах-самцях масою 180-220 г. Для вивчення антиоксидантної дії ЧВ тварин поділили на чотири групи. Першу групу склали інтактні тварини. З метою формування моделі ерозивно-виразкових уражень гастро-дуоденальної зони тваринам другої, третьої та четвертої груп упродовж 10 днів перорально вводили суміш індометацину, ацетилсаліцилової кислоти та 10% розчину медичної жовчі за методикою І.Ф. Мешишена, О.І. Волошина (1992). Годували тварин збалансованими стандартними брикетними харчами. Тварин II-ої групи забивали під легким ефірним наркозом шляхом декапітації на 10-ий день від початку експерименту. В подальшому тварини III-ої групи упродовж 14 днів отримували інтрагастрально настоянку ЧВ у добовій дозі 0,2 мл/100 г маси тіла (0,8 мг хелідоніну). Для оптимального всмоктування препарат розводили в 0,8 мл ізотонічного розчину NaCl. Тваринам IV-ої групи щоденно інтрагастрально вводили 1 мл ізотонічного розчину. Тварин забивали через 1, 3, 7 та 14 днів після введення препарату.

У крові, тканині печінки визначали вміст сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ), дієновими кон'югатами (ДК), кетодієнами та спряженими трієнами (КД і СТР) за І.А. Волчегорським і співавт. (1989). У тканині печінки вивчали вміст малонового альдегіду (МА) (Ю.А.Владимиров, О.І.Арчаков, 1987), відновленого глутатіону (ВГ) (І.Ф. Мешишен та співавт., 1983), активність глутатіонпероксидази (ГП) (І.В. Геруш, І.Ф.Мешишен, 1998), глутатіонредуктази (ГР) (E. Beutler, 1969), глутатіон-S-трансферази (ГСТ) (H. W. Habig et al., 1974), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) (A. Kornberg, V.L. Norecker, 1955, в модифікації Ю.Л. Захарьїна, 1967). Всі показники порівнювали з аналогічними у інтактних тварин.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показали, що за експериментального ерозивно-виразкового ураження гастро-дуоденального комплексу у щурів відбувається активація процесів ВРОЛ у крові і тканині печінки (табл. 1). Слід відмітити, що найбільш вираженими ці зміни були в тканині печінки.

Введення тваринам настоянки ЧВ вже через добу від початку лікування призвело до деякого зменшення кількості метаболітів ВРОЛ у печінці тварин III-ої групи в порівнянні з IV-ою, хоча ці зміни не були достовірними.

Через три доби від початку лікування кількість сполук із ІПЗ в III-ій групі зменшилась на 20,73%, ДК – на 27,16%, КД і СТР – на 33,51% , МА – на 16,29%. У тварин IV-ої групи кількість сполук із ІПЗ зменшилась на 8,26%, ДК – на 4,94%, КД і СТР – на 12,18% , рівень МА не змінився.

На сьому добу експерименту частково зменшився рівень продуктів ВРОЛ у крові та печінці нелікованих тварин (IV-а група), проте ці зміни були незначними. Внаслідок лікування препаратами ЧВ у тварин III-ої групи відмічалась нормалізація показників ВРОЛ за винятком сполук із ІПЗ у крові та печінці і ДК у крові, що залишались підвищеними.

На 14-у добу експерименту спостерігався підвищений вміст у печінці і крові продуктів ВРОЛ у нелікованих тварин. Так, вміст сполук із ІПЗ був вищим на 19,04%, ДК – на 41,90%, КД і СТР – на 40,23% у порівнянні з інтактними тваринами. У групі тварин, що лікувалися ЧВ виявлено нормаліза-

Таблиця 1

Показники вільнорадикального окиснення ліпідів у крові і тканині печінки щурів за ерозивно-виразкового ураження гастродуоденального комплексу під впливом введення настоянки чистотілу великого ($M \pm m$)

Показники, що вивчалися	I група (n=10)	II група (n=10)	III група (n=15)	IV група (n=15)
	У крові			
Ізольовані подвійні зв'язки, E220/мл	2,78±0,12	4,98±0,28 p1<0,001	2,81±0,21 p1>0,05 p2<0,001 p3<0,002	3,30±0,12 p1<0,001 p2<0,02
Дієнові кон'югати, E232/мл	1,36±0,04	2,29±0,20 p1<0,001	1,32±0,03 p1>0,05 p2<0,001 p3<0,001	1,93±0,08 p1<0,001 p2>0,001
Кетодієни та спряжені трієни, E278/мл	0,68±0,04	1,64±0,07 p1<0,001	0,70±0,04 p1>0,05 p2<0,001 p3<0,001	1,95±0,02 p1<0,001 p2>0,001
В печінці				
Ізольовані подвійні зв'язки, E220/гр	32,86±0,92	45,07±0,30 p1<0,001	31,97±0,49 p1<0,05 p2<0,001 p3<0,02	39,12±2,18 p1<0,01 p2<0,02
Дієнові кон'югати, E232/гр	24,73±0,68	34,29±1,06 p1<0,001	24,85±1,17 p1>0,05 p2<0,001 p3<0,01	31,72±1,83 p1<0,01 p2>0,05
Кетодієни та спряжені трієни, E278/гр	13,45±0,49	19,31±0,64 p1<0,001	13,47±0,84 p1>0,05 p2<0,001 p3<0,01	18,83±0,59 p1<0,001 p2>0,05
МА, мкмоль/гр	54,32±0,86	91,18±1,09 p1<0,001	55,34±0,79 p1>0,05 p2<0,001 p3<0,002	68,27±3,21 p1<0,001 p2<0,002

Примітка. p1- достовірність змін показників у порівнянні з тваринами I-ої групи;
p2- достовірність змін показників у порівнянні з тваринами II-ої групи;
p3- достовірність змін показників між тваринами III-ої та IV-ої груп.

цію всіх досліджуваних показників (табл. 1).

Таким чином, застосування препаратів ЧВ за умов експериментального гастродуоденального ерозивно-виразкового ураження сприяло послабленню інтенсивності процесів ВРОЛ, що, можливо, пов'язано з антиоксидантною дією ЧВ. Вивчення стану ГАОС печінки за умов досліду підтвердило наведені дані.

Експериментальне ураження слизової оболонки шлунка і ДПК у білих щурів істотно впливало на стан глутатіонової системи. Так, вміст ВГ у печінці дослідних тварин зменшувався на 28,57% у порівнянні з інтактними щурами. Це пояснюється як порушенням його синтезу в результаті дефіциту гліцину і цистеїну, так і посиленням використанням глутатіону для знешкодження різних ліпопероксидів, що утворюються у великій кількості.

За даними літератури відомо, що за виразкового ураження відбувається пригнічення активності супероксиддисмутази в печінці тварин, яке сприяє підвищенню інтенсивності ВРОЛ внаслідок збільшення концентрації активних форм кисню [4,6]. Відбувається реакція із ненасиченими жирнокислотними залишками фосфоліпідів мембран. Внаслідок цього утворюються гідропероксиди ліпідів, нейтралізація яких здійснюється шляхом відновлення ГП і ВГ.

За ерозивно-виразкового ураження слизової оболонки шлунка і ДПК виявлено компенсаторне підвищення активності ГП (на 17,43%) за умов використання ВГ для знешкодження гідропероксидів. Однак, ці компенсаторні механізми, включаючи і підвищення активності ГР (на 28,04%), не можуть забезпечити необхідну детоксикацію утворених пероксидів.

Таблиця 2

Зміни глутатіонової антиоксидантної системи печінки щурів за ерозивно-виразкового ураження гастродуоденального комплексу під впливом введення настоянки чистотілу великого (M±m)

Показники, що вивчалися	I група (n=10)	II група (n=10)	III група (n=15)	IV група (n=15)
Глутатіон відновлений, мкмоль/г тканини	6,98±0,07	5,02±0,36 p1<0,001	7,01±0,23 p1>0,05 p2<0,001 p3<0,01	5,83±0,41 p1<0,02 p2>0,05
Глутатіонредуктаза, нмоль/хв х мг білка	4,79±0,13	6,13±1,06 p1<0,001	4,64±0,45 p1>0,05 p2<0,02 p3<0,05	5,72±0,12 p1<0,05 p2>0,05
Глутатіонпероксидаза, нмоль ВГ/хв х мг білка	329,05±11,84	386,43±23,16 p1<0,001	312,78±8,42 p1>0,05 p2<0,05 p3<0,05	344,78±11,42 p1>0,05 p2>0,05
Глутатіон-S-трансфераза, нмоль ВГ/хв х мг білка	56,13±1,28	41,82±1,76 p1<0,001	56,10±1,05 p1>0,05 p2<0,001 p3<0,05	49,94±0,89 p1<0,01 p2<0,01
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, нмоль НАДФН/хв х мг білка	7,09±0,16	4,80±0,19 p1<0,001	7,22±0,51 p1>0,05 p2<0,001 p3>0,05	6,31±0,38 p1>0,05 p2<0,001

Примітка. p1- достовірність змін показників у порівнянні із тваринами I-ої групи;
p2- достовірність змін показників у порівнянні із тваринами II ої групи;
p3- достовірність змін показників між тваринами III-ої та IV-ої груп.

Експериментальне ерозивно-виразкове ураження шлунка і ДПК викликало гальмування активності Г-6-ФДГ на 32,17% у порівнянні з інтактними тваринами. Можливо це свідчить про пригнічення пентозофосфатного циклу, в результаті чого організм не забезпечується достатньою кількістю відновлених еквівалентів НАДФН₂, потрібних для оптимальної роботи системи глутатіону та інших захисних систем, а також для синтезу ДНК, РНК, білків.

Зниження рівня ВГ, в свою чергу позбавляє GST печінки необхідного кофактора і, тим самим, зменшує (на 25,48%) її роль у виконанні захисних функцій організму.

Щоденне введення тваринам з експериментальним ерозивно-виразковим ураженням шлунка і ДПК настоянки ЧВ впродовж 14 днів призвело до повного відновлення глутатінової системи печінки в порівнянні з нелікованими тваринами (табл. 2).

Висновки.

1. За експериментального ерозивно-виразкового ураження гастродуоденального комплексу у щурів відбувається посилення інтенсивності процесів ВРОЛ та пригнічення активності ГАОС.

2. Настоянка ЧВ за умов експериментального ерозивного ураження гастродуоденального комплексу у щурів виявляє антиоксидантну дію, пригнічуючи процеси ВРОЛ і стимулюючи активність глутатінової антиоксидантної системи.

3. Виявлені експериментально антиоксидантні властивості настоянки ЧВ свідчать про доцільність та перспективність застосування препарату в клінічній практиці.

Література. 1. Агаджанов М.И. Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различных заболеваний: Сб. науч. трудов Ереванск. мед. инст. – Ереван: Айастан, 1988. - 141с. 2. Барабой В.А., Сутковий Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии. В 2 частях. – К.: Чернобыль-интеринформ, 1997. – 426с. 3. Губский В. А. Коррекция химического поражения печени. – К.: Здоровье, 1989. – 167с. 4. Зверихановский Ф.А. Свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантная система при гастродуоденальных изъязвлениях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – К., 1989. – 38с. 5. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека. В 2-х томах. Т.2: Пер. с англ. – М.: Мир. – 1993. – 415с. 6. Мецшишен И.Ф. Механизм действия четвертичных амониевых соединений (этония, тиония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – К., 1991. – 37с. 7. Рикен К.Х. "Free radical disease" - картина болезни современности // Биологическая терапия. – 1998. - №2. - С.21-22. 8. Dormandy T.L. In praise of peroxidation // Lancet. – 1988. - Vol. 205, №8620. – P.1126-1128. 9. Hallivell B., Gutteridge J.M.C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease // Biochemistry. - 1984. - Vol.21, №9. - P.1-14. 10. Harman D. Free radical theory of aging: current status // Lipofuscin. - Amsterdam. - 1988. - P.3-21.

THE INFLUENCE OF CHELIDONIUM MAJUS L. ON THE INTENSITY OF PROCESSES OF FREE RADICAL LIPID OXIDATION IN CASE OF EXPERIMENTAL EROSIIVE-ULCERATIVE LESION OF THE GASTRODUODENAL COMPLEX IN RATS

I.V. Lukashevych

Abstract. Changes of the intensity of free radical lipid oxidation (FRLO) and the activity of the glutathione antioxidant system (GAOS) were investigated. An increase of the content of primary and intermediate FRLO products and a decrease of the GAOS activity was established. The article analyzes the efficacy of the mentioned disorders by means of the *Chelidonium majus L.* tincture. It is demonstrated that it possesses antioxidant properties.

Key words: free radical lipid oxidation, glutathione antioxidant system, rats.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)