

## ХРОНОРИТМИ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА ДІЇ НАСТОЯНКИ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ

Е.Л. Ленга, І.В. Геруш, І.Ф. Мещишен

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*У роботі вивчено хроноритми про- та антиоксидантних показників печінки щурів за умов токсичного тетрахлорметанового гепатиту і дії настоянки ехінацеї пурпурової. Встановлено, що токсичний гепатит, крім посилення процесів пероксидації ліпідів і окиснювальної модифікації білків, змін активності каталази і глутатіонпероксидази, також викликає їх десинхроноз впродовж світлового періоду доби. Пероральне введення настоянки ехінацеї пурпурової впродовж 5 днів у дозі 0,25 мл/кг маси тіла сприяє зменшенню процесів пероксидації в тканині печінки щурів (зниження рівня малонового діальдегіду, окисномодифікованих білків на фоні нормалізації активності каталази та глутатіонпероксидази), а також відновлює нормальний ритм вивчених показників.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хроноритм, прооксиданти, антиоксидантні ферменти, настоянка ехінацеї пурпурової, токсичний гепатит, печінка.

ВСТУП. Ехінацея пурпура – лікарська рослина, яка завдяки своїй біологічній дії та лікувальним властивостям широко використовується в медицині. Спектр дії препаратів на її основі різноманітний. Застосовують їх як імунomodуючі, ранозагоювальні, протизапальні, біостимулювальні засоби. Ефективним є використання даних лікарських засобів як антиоксидантів, оскільки, крім зниження рівня процесів пероксидації, вони стимулюють підвищення активності антиоксидантних захисних систем (зокрема глутатіонової) [2, 9]. Але залишається відкритим питання, як дані препарати впливають на хроноритми цих систем. Адже відомо, що кожен орган чи система організму функціонує відповідно до певних ендогенних ритмів, що часто пов'язані зі змінами ритмів навколишнього середовища [11]. Крім того, будь-яка патологія буде викликати певний десинхроноз функціонування живого організму [1].

Оскільки токсичний тетрахлорметановий ( $\text{CCl}_4$ ) гепатит вважають моделлю молекулярної патології мембранних структур [4], то метою даної роботи було вивчити хроноритми деяких показників про- та антиоксидантної систем печінки щурів за умов норми, при токсичному гепатиті та дії настоянки ехінацеї пурпурової.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** В експерименті використано 48 білих нелінійних щурів-самців

© Е.Л. Ленга, І.В. Геруш, І.Ф. Мещишен, 2008.

масою ( $180 \pm 10$ ) г. Контрольних та дослідних тварин за 5 днів до початку та впродовж всього експерименту утримували в умовах штучно змодельованого рівнодення (освітлення лампами денного світла тривалістю 12 год (з 8.00 до 20.00) та інтенсивністю 1500 люкс). Токсичний гепатит викликали шляхом повторного внутрішньошлункового введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,25 мл/100 г маси тварини [8]. Настоянку ехінацеї пурпурової вводили щоденно інтрагастрально в дозі 0,25 мл/кг впродовж 5 днів після останнього введення  $\text{CCl}_4$ . Дослідних щурів поділили на 2 групи: 1-ша – тварини з гепатитом і не ліковані; 2-га – тварини з гепатитом, які отримували настоянку ехінацеї пурпурової. Усі тварини перебували в умовах сталого температурного режиму з вільним доступом до їжі та води. За 24 год до забою щурів від їжі відлучали.

Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією у світлий проміжок доби о 8.00, 12.00, 16.00 та 20.00. У 5 % гомогенатах печінки (трис-НСІ буфер, рН=7,4) визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) [6], загального білка [10], продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [7], активність ферментів каталази [5], глутатіонпероксидази [3]. При утримуванні й використанні щурів дотримувались "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000).

Отримані дані оброблено методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати досліджень показали (табл. 1), що за умов токсичного гепатиту підвищується рівень прооксидантних показників печінки щурів. Так, рівень малонового діальдегіду зростав на 37-55 % (залежно від години дослідження), збільшувався і вміст окисномодифікованих білків (у середньому на 45 %) порівняно з тваринами контрольної групи. За таких умов знижувалась активність каталази впродовж доби (від 13 % о 8.00 до 63 % о 20.00). Натомість активність ще одного антиоксидантного ферменту – глутатіонпероксидази була достовірно вищою в інтоксикованих тварин порівняно з показниками щурів групи контролю (на 30 % в першій половині доби). Введення хворим тваринам настоянки ехінацеї пурпурової сприяло нормалізації досліджуваних показників. Після лікування спостерігалось зменшення вмісту МДА майже вдвічі та вмісту ОМБ – втричі порівняно з показниками щурів з токсичним гепатитом в усі строки дослідження. Впродовж усього терміну дослідження зростала активність каталази (від 8 % о 8.00 до 59 % о 20.00) а також знижувалась активність глутатіонпероксидази протягом доби (в середньому на 25 %), порівняно з показниками хворих тварин. Отже, введення щурам гепатотоксичної отрути призвело до порушення про- й антиоксидантного гомеостазу печінки тварин, який нормалізувався після п'ятиденного введення настоянки ехінацеї пурпурової.

Крім цього, при даній патології порушувались хроноритми вмісту МДА й ОМБ та активності ферментів антиоксидантного захисту. За умов фізіологічної норми рівень малонового діальдегіду з 8.00 до 16.00 знижувався на 37 %, а далі о 20.00 підвищувався на 19 %. У печінці тварин з гепатитом спочатку спостерігалось зменшення вмісту даного показника о 12.00, але о 16.00 його рівень зростав на 18 %. Вміст окисномодифікованих білків у печінці щурів контрольної групи з 8.00 до 12.00 збільшувався на 31 %, о 16.00 знижувався на 54 % і знову зростав на 44 % о 20.00 експерименту. За умов токсичного гепатиту рівень даного показника спочатку підвищувався на 35 % з 8.00 до 16.00, а потім відмічено його зниження на 30 % о 20.00. У ритмі активності каталази спостерігався лише один пік зростання на 23 % о 16.00, а у хворих тварин активність в усі години дослідження зменшувалась (за добу на 50 %). Подібним був характер змін активності глутатіонпероксидази: в нормі відмічено підвищення даного показника на 14 % о 20.00, а при токсичному гепатиті з 8.00 до 20.00 активність ферменту поступово знизилась на 28 % за період спостереження.

Введення тваринам настоянки ехінацеї пурпурової викликало зниження вмісту малонового діальдегіду в печінці тварин в першій половині доби і підвищення (на 10 %) о 20.00. Щодо вмісту окисномодифікованих білків, то застосування настоянки хоч і зменшувало їх вміст в печінці щурів, але зберігався такий же ритм, як у тварин з токсичним гепатитом. При введенні препарату з 8.00 до 20.00 активність каталази не змінювалась. Активність глутатіон-

Таблиця 1 – Хроноритми про- та антиоксидантного стану печінки щурів за умов токсичного гепатиту та дії настоянки ехінацеї пурпурової ( $M \pm m$ ,  $n=4-8$ )

Година	Група	Малоновий діальдегід, мкмоль/г тканини	ОМБ, о.о.г./г тканини	Каталаза, мкмоль/хв·г тканини	Глутатіонпероксидаза, нмоль/хв·мг білка
8.00	Контроль	52,7±1,2	10,9±0,9	27,3±1,3	120,9±3,6
	Гепатит	83,8±2,3*	19,8±0,6*	23,8±1,5	171,4±3,5*
	Гепатит+ехінацея	59,5±0,9#	15,8±0,3#	25,7±1,2	132,8±4,1#
12.00	Контроль	37,8±1,4*	15,8±0,2*	26,2±0,9	125,3±2,9
	Гепатит	60,5±1,2**	23,1±0,3**	18,9±1,4**	186,6±2,8**
	Гепатит+ехінацея	49,2±1,6#*	14,3±0,5#	24,5±1,3#	136,4±3,4#
16.00	Контроль	33,5±1,3*	7,2±0,2*	33,8±1,3*	126,7±3,1
	Гепатит	73,9±1,3**	30,2±0,4**	14,4±0,5**	141,8±4,2**
	Гепатит+ехінацея	48,9±2,1#	18,7±0,5#*	25,5±1,3#	106,7±2,8#*
20.00	Контроль	41,1±1,7*	13,4±0,3*	32,1±1,4	146,4±3,6*
	Гепатит	71,7±1,3*	21,2±0,6**	12,0±0,6*	124,4±3,6**
	Гепатит+ехінацея	54,1±2,2#*	13,4±0,1#*	28,9±1,5#	139,3±2,9#*

Примітка. \* – зміни вірогідні стосовно контролю; # – зміни вірогідні стосовно хворих тварин; х – зміни вірогідні порівняно з попередніми годинами досліду.

пероксидази при введенні тваринам лікарського препарату, як і за умов гепатиту, знижувалась на 22 % о 16.00 та зростала на 24 % о 20.00.

Проведені нами дослідження показали, що препарати з лікарської рослини ехінацеї пурпурової завдяки своєму хімічному складу та біологічній дії зменшують процес пероксидації ліпідів та білків, а також сприяють підвищенню активності антиоксидантних систем печінки. За рахунок вмісту біологічно активних сполук, перш за все алкалоїдів, флавоноїдів та ненасичених жирних кислот, настоянка проявляє виражену мембраностабілізуювальну дію. А завдяки наявності в її складі мікроелементів (Fe, Se, Zn), які є компонентами активних центрів

антиоксидантних ферментів, нормалізує активність останніх. Такий антиоксидантний вплив даного препарату може визначати і його ритмокоригувальний ефект, який буде залежати від зміни чутливості клітин організму впродовж доби до дії ліків.

**ВИСНОВКИ.** 1. Тетрахлорметановий гепатит викликає десинхроноз показників про- та антиоксидантного стану печінки щурів (малонового діальдегіду, окисномодифікованих білків, активності каталази та глутатіонпероксидази).

2. П'ятиденне введення тваринам настоянки ехінацеї пурпурової в дозі 0,25 мл/кг сприяє відновленню хроноритму вивчених показників.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня // Усп. физиол. наук. – 2004. – **35**, № 2. – С. 57-72.
2. Геруш І.В. Стан пероксидного окислення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи печінки за умов гострого токсичного гепатиту та дії настоянки ехінацеї пурпурової // Клін. фармація. – 2001. – **5**, № 4. – С. 49-52.
3. Геруш І.В., Мещишен І.Ф. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настоянки ехінацеї пурпурової // Вісн. проблем біол. і мед. – 2003. – № 7. – С. 10-15.
4. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майоров И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
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. Мещишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Бук. мед. вісник. – 1998. – **2**, № 1. – С. 156-158.

8. Скакун Н.П., Писько Г.Т., Мосейчук И.П. Поражение печени четыреххлористым углеродом. – М.: НИИТЭХИМ, 1989. – 107 с.

9. Gerush I., Meshchysheh I., Gerush O. Glutathione system in the liver of animals with acute toxic hepatitis receiving Echinacea purpurea tincture // Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. – 2006. – **19**, № 1, 44, Sectio DDD. – P. 211-214.

10. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Parr A.L., Randall R.J. Protein measurement with Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, № 1. – P. 265-275.

11. Vijayalaxmi Thomas C.R., Reiter R.J., Herman T.S. Melatonin: From Basic Research to Cancer Treatment Clinics // J. Clin. Oncol. – 2002. – **20**, № 10. – P. 2575-2601.

## ХРОНОРИТМЫ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ДЕЙСТВИЯ НАСТОЙКИ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ

**Э.Л. Ленга, И.В. Геруш, И.Ф. Мещишен**  
БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

#### Резюме

В работе изучены хроноритмы про- и антиоксидантных показателей печени крыс в условиях токсического тетрахлорметанового гепатита и действия настойки эхинацеи пурпурной. Установлено,