

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ РОДІОЛИ РІДКОГО НА СТАН ОКСИДНОЇ ТА АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ І КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

Н.В. Давидова

БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Вивчали ефективність застосування екстракту родіоли рідкого (ЕРР) за умов експериментального токсичного гепатиту в щурів. Встановлено, що інтоксикація тетрахлорметаном супроводжувалась посиленням вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, зниженням вмісту відновленого глутатіону, зміною активності антиоксидних ферментів крові та печінки тварин. Пероральне введення їм ЕРР на фоні токсичного гепатиту сприяло швидкій нормалізації досліджуваних показників.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: токсичний гепатит, екстракт родіоли рідкий, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидна система.

ВСТУП. Гострі отруєння хлорованими вуглеводнями є важкими патологічними станами з високою госпітальною летальністю [12]. Окиснення ксенобіотиків цитохром-Р-450-залежною монооксигеназною системою печінки супроводжується утворенням реакційноздатних проміжних сполук та активних форм кисню (АФК) [11]. Узгоджене функціонування антиоксидної системи (АОС) здійснює регуляцію окисно-відновних процесів у тканинах, визначає розвиток адаптаційних та компенсаторних механізмів [1, 16]. В умовах погіршення екологічної ситуації АОС внаслідок виснаження не здатна забезпечити належний захист від АФК. Тому подальший пошук та впровадження нових лікарських препаратів з антиоксидними властивостями є актуальною проблемою. Значний інтерес у цьому відношенні викликають препарати лікарських рослин, котрі за надзвичайно низької токсичності та мінімальної кількості ускладнень у терапевтичних дозах виявляють численні фармакологічні ефекти. Родіола рожева містить велику кількість природних антиоксидантів, зокрема флавоноїди (родіолін, родіозин, кемпферол), фенольні сполуки (салідрозид, тирозол), стерини, монотерпени тощо [7]. Доведено антиоксидну активність екстракту родіоли та окремих діючих речовин, що виділені з нього, за умов *in vitro* [14].

© Н.В. Давидова, 2003.

Метою даної роботи було вивчити стан оксидної та антиоксидної систем крові й печінки щурів при експериментальному токсичному гепатиті та введенні екстракту родіоли рідкого.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти проводили на білих безпородних щурах масою (150±10) г, яких утримували в умовах віварію з вільним доступом до їжі та води. Експериментальний токсичний гепатит (ЕТГ) моделювали шляхом дворазового (через день) внутрішньо-шлункового введення тетрахлорметану (CCl₄) у вигляді 50 % олійного розчину з розрахунку 0,25 мл/100 г маси тіла. Офіційний екстракт родіоли рідкий (ЕРР) вводили внутрішньо-шлунково з розрахунку 0,01 мл/кг маси тіла щоденно після останнього введення CCl₄. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 5-ту, 7-му та 10-ту доби введення екстракту. Кров стабілізували шляхом додавання ЕДТА з розрахунку 1 мг/мл. 5 % гомогенат печінки готували на льоду з використанням трис-НСІ буфера (50 мМ, рН=7,4). У пост'ядерному супернатанті гомогенату печінки визначали вміст малонового діальдегіду (МД) [13], відновленого глутатіону (ВГ) [15], активність каталази (К) [6], супероксиддисмутази (СОД) [3]. У плазмі крові – вміст модифікованих білків [8] та церулоплазміну (ЦП) [5]. Результати оброблено статистично з використанням

t-критерію Стьюдента та представлено в таблицях 1 і 2.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Важливим механізмом ушкоджувальної дії тетрахлорметану на печінку є посилення процесів вільно-радикального окиснення ліпідів, що призводить до порушення структурної цілісності мембран гепатоцитів [3, 12]. Про рівень ПОЛ можна непрямим шляхом судити за вмістом одного з кінцевих продуктів – малонового діальдегіду. Нами встановлено, що ЕТГ супроводжується зростанням вмісту МД в печінці щурів на 28, 44 та 46 % вище показників контролю на 5-ту, 7-му та 10-ту доби відповідно. Вміст МД в еритроцитах перевищував контроль на 24 % на 5-ту та 7-му доби.

АФК, окрім посилення ПОЛ, сприяють окиснювальній модифікації як розчинних, так і мембраноз'язаних білків, що призводить до втрати їх функціональної активності [4]. Нами встановлено зростання вмісту окисномодифікованих білків (ОМБ) у плазмі крові щурів при отруєнні CCl_4 на 12, 21 та 17 % вище показників контролю на 5-ту, 7-му та 10-ту доби відповідно.

Інтенсивність перебігу вільнорадикальних реакцій у тканинах значною мірою визначається активністю функціонування систем антиоксидного захисту [1, 16]. За умов інтоксикації CCl_4 нами встановлено зростання вмісту ВГ в

печінці щурів: на 66 % – на 5-ту добу та на 14 % – на 7-му добу експерименту. На 10-ту добу його вміст був уже на 16 % нижчим рівня тварин контрольної групи, що свідчить про виснаження АОС.

СОД – ключовий фермент АОС – знешкоджує $O_2^{\cdot -}$ з утворенням пероксиду водню, який розкладається нерадикальним шляхом під дією каталази та глутатіонпероксидази [10]. Нами встановлено, що ЕТГ супроводжується зниженням активності СОД у печінці щурів на 55, 18 % та 10 % на 5-ту, 7-му і 10-ту доби експерименту. Це, можливо, пов'язано з конформаційними змінами молекули ферменту під дією токсичних метаболітів CCl_4 . Імовірно й зниження активності СОД внаслідок незворотного відновлення міді в активному центрі або окиснення в ньому тіолових функціональних груп [2]. Відмічено й різке зменшення активності К у печінці щурів на 82, 42 та 33 % нижче рівня контролю на 5-ту, 7-му та 10-ту доби експерименту. Зниження активності, можливо, пов'язане з порушенням синтезу ферменту внаслідок пошкодження токсинном рибосом ендоплазматичного ретикулула.

ЦП, мідьвмісний сироватковий антиоксидант, за допомогою пари іонів Cu^{2+} здійснює відновлення супероксиду аніона до H_2O без утворення пероксиду водню [9]. Встановлено, що отруєння CCl_4 призвело до збільшення

Таблиця 1 – Вплив екстракту родіоли рідкого на стан оксидної системи печінки та крові щурів за умов експериментального токсичного гепатиту ($M \pm m$; $n=4$)

Умови досліджу		Досліджувані показники		
		МД в еритроц., нмоль/мл еритроц.	МД в печ., мкмоль/г тканини	ОМБ у плазмі крові, ммоль/мг білка
Контроль		11,24±0,68	38,98±2,56	59,53±1,43
5-та доба	Гепатит	13,99±0,55*	49,96±0,56*	66,55±1,80*
	Гепатит+родіола	14,00±0,85*	45,33±0,58*	64,43±1,23*
7-ма доба	Гепатит	13,94±0,72*	56,14±0,61*	71,09±1,12*
	Гепатит+родіола	12,48±0,71	45,33±3,13*	58,74±0,94
10-та доба	Гепатит	10,95±0,33	56,86±2,18*	69,74±1,87*
	Гепатит+родіола	10,27±0,36	40,88±2,10	57,29±2,03

Примітка. * – вірогідність відмінності показників контрольної та дослідних груп ($p \leq 0,05$).

Таблиця 2 – Вплив екстракту родіоли рідкого на стан антиоксидної системи печінки та крові щурів за умов експериментального токсичного гепатиту ($M \pm m$; $n=4$)

Умови досліджу		Досліджувані показники			
		GSH, мкмоль/г тканини	ЦП, мг/л плазми	СОД, од/мг білка	Каталаза, мкмоль/хв·г тканини
Контроль		7,11±0,48	152,5±4,5	0,563±0,023	32,18±2,37
5-та доба	Гепатит	11,81±0,78*	183,1±1,3*	0,363±0,022*	17,67±2,97*
	Гепатит+родіола	8,26±0,38*	196,0±7,0*	0,354±0,021*	23,57±2,97*
7-ма доба	Гепатит	8,07±0,27*	205,4±20,1*	0,477±0,028*	22,69±2,40*
	Гепатит+родіола	7,09±0,51	162,9±8,9	0,565±0,054	19,41±2,57*
10-та доба	Гепатит	5,94±0,32*	201,4±7,2*	0,515±0,013*	24,18±1,30*
	Гепатит+родіола	6,81±0,09	159,5±9,8	0,523±0,052	29,34±2,04

Примітка. * – вірогідність відмінності показників контрольної та дослідних груп ($p \leq 0,05$).

вмісту ЦП у плазмі крові: на 20 % – на 5-ту добу, на 35 % – на 7-му добу та на 32 % – на 10-ту добу експерименту. Підвищення рівня ЦП пов'язане з компенсаторним зростанням його синтезу та порушенням розпаду в ушкодженій печінці.

Введення екстракту родіоли рідкого тваринам на фоні експериментального токсичного гепатиту призвело до нормалізації показників оксидної системи: вміст МД в еритроцитах та рівень модифікованих білків у плазмі крові вірогідно не відрізнялись від контролю вже на 7-му добу введення екстракту. Вміст МД у печінці щурів на 7-му добу введення екстракту перевищував контроль на 16 %, а на 10-ту добу

не відрізнявся від нього. За умов введення екстракту інтоксикованим тваринам на 7-му добу спостерігалась нормалізація вмісту GSH, активності СОД у печінці щурів, на 10-ту – активності К у печінці. На 5-ту добу введення екстракту вміст ЦП у плазмі крові щурів перевищував рівень контролю на 29 %, тоді як на 7-му та 10-ту доби не відрізнявся від нього.

ВИСНОВОК. Введення екстракту родіоли рідкого на фоні експериментального токсичного гепатиту сприяє нормалізації показників оксидно-антиоксидної системи печінки та крові щурів, що свідчить про виражені антиоксидні властивості препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л., Губський Ю.І. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – № 3. – С. 24-29.
2. Гонский Я.И., Корда М.М., Клищ И.Н., Фира Л.С. Роль антиоксидантной системы в патогенезе токсического гепатита // Пат. физ. и эксперим. тер. – 1996. – № 2. – С. 43-45.
3. Дубинина Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма // Успехи совр. биол. – 1989. – **108**, вып.1(4). – С. 3-18.
4. Дубинина О.Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків // Мед. хімія. – 2001. – **3**, № 2. – С. 5-12.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 290 с.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
7. Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Химический состав и фармакологические свойства растений рода родиола (обзор) // Хим.-фарм. журн. – 1986. – № 10. – С. 1231-1244.
8. Мещишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Буков. мед. вісн. – 1998. – **2**, № 1. – С. 156-158.
9. Мжельская Т.И. Биологические функции церулоплазмينا и их дефицит при мутациях генов, регулирующих обмен меди и железа // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – **130**, № 8. – С. 124-133.
10. Салига Ю.Т., Снітинський В.В., Яремко Р.М. Супероксиддисмутаза – ключовий фермент антиоксидантної системи (огляд літератури) // Експерим. та клініч. фізіол. та біохім. – 1999. – № 3. – С. 7-16.
11. Силуянова С.Н., Андрианова Л.Е., Лесничук С.А. Печень. Обезвреживание токсических веществ // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. – 2002. – № 3. – С. 50-56.
12. Скакун Н.П., Писько Г.Т., Мосейчук И.П. Поражение печени четыреххлористым углеродом: Обзорн. информ. – М.: НИИТЭХИМ, 1989. -106 с.
13. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66-68.
14. Сторожок Н.М., Гуреева Н.В., Крысин А.П. и др. Антиоксидантные свойства аурыла (тирозола-С) // Хим.-фарм. журн. – 2002. – **36**, № 2. – С. 14-18.
15. Травина О.В. Руководство по биохимическим исследованиям. – М.: Медгиз, 1955. – 256 с.
16. Parris M. Kidd Glutathione: Systemic Protectant Against Oxidative and Free Radical Damage // Alt Med Rev. – 1997. – **2**, № 3. – P. 155-176.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА РОДИОЛЫ ЖИДКОГО НА СОСТОЯНИЕ ОКСИДНОЙ И АНТИОКСИДНОЙ СИСТЕМ ПЕЧЕНИ И КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Н.В. Давыдова

БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

Изучали эффективность применения экстракта родиолы жидкого (ЭРЖ) при экспериментальном токсическом гепатите у крыс. Установлено, что интоксикация тетрахлорметаном сопровождалась усилением свободнорадикального окисления липидов и белков, снижением содержания восстановленного глутатиона, изменением активности антиоксидантных ферментов крови и печени животных. Пероральное введение им ЭРЖ на фоне токсического гепатита способствовало быстрой нормализации исследуемых показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: токсический гепатит, экстракт родиолы жидкий, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

EFFECT OF RHODIOLA ROSEA LIQUID EXTRACT ON THE STATE OF OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF RAT LIVER AND BLOOD UNDER CONDITION OF EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

N.V. Davidova

BUKOVYNIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

The efficacy of using the *Rhodiola rosea* liquid extract (RRE) under condition of experimental toxic hepatitis in rats was investigated. It was established that tetrachloromethane intoxication was accompanied by increase of free-radical lipid peroxidation and oxidative modification of proteins, decrease of reduced glutathione, change of antioxidative enzymes activity in rats liver and blood. Oral introduction of RRE promoted rapid normalization of the investigated indices.

KEY WORDS: toxic hepatitis, *Rhodiola rosea* liquid extract, lipid peroxidation, antioxidative system.

Отримано 31.03.2003 р.

Адреса для листування: Н.В. Давыдова, вул. Ватутіна, 4, кв. 7, Чернівці, 58000, Україна.