

© Л.В. Савченкова, В.В. Рокотянська, 2012

УДК: 582.734.3:612.015.32:619.001.57

Л.В. САВЧЕНКОВА, В.В. РОКОТЯНСЬКА

*Луганський державний медичний університет, кафедра клінічної фармакології та фармако-
терапії, Луганськ*

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ І ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ПРЕПАРАТОМ ІЗ ПЛОДІВ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ

Стаття присвячена вивченню можливості фармакологічної корекції порушень вуглеводного обміну у тварин з тетрахлорметановим гепатитом. Експериментально доведено, що застосування кріоактивованого порошку аронії чорноплідної попереджає виражені порушення вуглеводного обміну, сприяючи переважанню процесів аеробного гліколізу. Найбільш виражений ефект аронія чорноплідна проявляє при застосуванні в дозі 258 мг/кг протягом 10 днів.

Ключові слова: токсичний гепатит, аронія чорноплідна, вуглеводний обмін

Вступ. Хронічні токсичні ураження печінки є широко поширеною причиною захворюваності та смертності населення. Загальне число захворювань і порушень функції печінки залишається невідомим, проте, за даними світової статистики, щорічно спостерігається зростання числа таких хворих у середньому на 15-30%. У міру посилення індустріалізації зростає кількість токсичних уражень печінки, обумовлених забрудненням навколишнього середовища, професійними та побутовими шкідливими чинниками. Особливе місце серед гепатотоксичних речовин займають професійні фактори, алкоголь і лікарські засоби [6].

Патогенетичні механізми хронічних токсичних гепатитів (ТГ) та цирозів печінки добре вивчені. Найбільш важливе місце серед них належить оксидативному стресу. Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) з пошкодженням мембран призводить до некрозу клітин і формуванню гігантських мітохондрій [11]. Альдегіди – продукти ПОЛ – здатні активувати зірчасті клітини печінки, які є основними продуцентами колагену, а також викликати перехресне зв'язування цитокератинів з формуванням тілець Маллорі і стимулювати хемотаксис нейтрофілів [1, 4, 5].

Зміни окислювально-відновного потенціалу в печінкових клітинах ведуть до цілого ряду порушень у тому числі і вуглеводного обміну: гіперлактатемії з ацидозом, гіпоглікемії, а також гіперурикемії. Порушується порфіриновий обмін речовин, знижується рівень фолієвої кислоти, вітаміну В₁₂ і вітаміну В₆. Встановлено, що зменшення концентрації тіаміну і його активних фракцій в печінці призводить до накопичення проміжних продуктів обміну та зниженню рівня коферментів, виникає стан метаболічного ацидозу, латентної печінкової недостатності [3, 7].

Виходячи з цього, лікування та профілактика токсичних уражень печінки проводиться з використанням лікарських засобів, яким притаманна здатність впливати на прояви оксидативного стресу – одного з важливих пускових механізмів токсичних

уражень печінки. Препаратами, які уповільнюють або запобігають цьому процесу, є антиоксиданти [13, 14]. Існуючі сьогодні на фармацевтичному ринку антиоксиданти, які є до того ж і гепатопротекторами, значною мірою представлені синтетичними препаратами. Враховуючи роль печінки в процесах детоксикації, синтетичні лікарські засоби не можуть вважатися «ідеальним» препаратом для лікування токсичних уражень печінки. Саме тому, пошук і вивчення сучасних гепатопротекторів доцільно вести серед лікарської рослинної сировини, біологічно активні компоненти якої і з точки зору стереоспецифічності є ідентичними рецепторним структурам організму людини. Саме тому для фармакологічної корекції порушень, що розвиваються при токсичному гепатиті, нами був використаний кріоактивований порошок аронії чорноплідної, відомої своїми антиоксидантними та метаболітотропними властивостями [10].

Мета дослідження. Вивчити особливості порушень вуглеводного обміну при токсичному тетрахлорметановому гепатиті і фармакокорекції препаратом з плодів аронії чорноплідної.

Матеріали і методи. Дослідження виконані на 65 статевозрілих безпородних щурах обох статей, масою 160-220 р. Тварини перебували в умовах віварію ДЗ «Луганський державний медичний університет». Експериментальною моделлю служив патологічний процес, який розвивається у тварин при внутрішньошлунковому введенні тетрахлорметану у дозі 4мл/кг протягом 4-х днів [10]. Кріоактивований порошок аронії чорноплідної і референтний препарат силібор (Фармацевтична компанія «Здоров'я», м.Харків, Україна) вводили перорально в дозах, відповідно 258 мг/кг і 165 мг/кг щодня протягом 10 днів через 1 годину після введення тетрахлорметану.

Оцінку стану вуглеводного обміну проводили шляхом дослідження рівня головних постачальників енергії в клітині – глюкози і глікогену, а також проміжного продукту метаболізму глюкози пірвіноградної кислоти (ПВК) і кінцевого продукту її

анаеробного перетворення – молочної кислоти (МК) в печінці тварин [2, 8]. Для збільшення ступеня коректності оцінки стану вуглеводного обміну розраховували окислювально-відновний потенціал системи молочна-піровиноградна кислота [12]. Визначення активності ферментів креатинфосфокінази (КФК) і лактатдегідрогенази (ЛДГ) проводили за допомогою біохімічних наборів фірми «Філісіт-діагностика», Україна, і тест-системи «PLIVA-Lachema», Чехія.

Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Pentium-II з тактовою частотою 900 MHz з використанням стандартного пакету програм «Mathematica V.5,0», і t критерію Стьюдента [9].

Результати досліджень та їх обговорення. Проведені дослідження дозволили довести, що формування ТГ призводить до вираженого та до-

вготривалого порушення практично всіх ланок вуглеводного обміну. З таблиці 1 видно, що вже на першу добу після закінчення моделювання зазначеного патологічного стану відбувається вірогідне (на 40%) зниження рівня глюкози в печінці щурів. Слід зазначити стабільність виявлених змін, коли аж до 14 доби дослідження в контрольній групі тварин рівень глюкози складає лише 73% від показника у інтактних тварин. Курсове застосування кріоактивованого порошку аронії чорноплідної сприяє досить суттєвому (на 32-49%) підвищенню рівня зазначеного постачальника енергоресурсів у різні терміни спостереження від показників у контролі. До 14 доби дослідження рівень глюкози не має вірогідних відмінностей від таких у інтактних щурів. Ефективність препарату порівняння в зазначених умовах була значно меншою (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на показники вуглеводного обміну в печінці щурів із токсичним гепатитом у динаміці

Група тварин	Стат. показник	Терміни дослідження (доба)		
		1	7	14
Глюкоза				
Інтактні	M±m	6,13±0,36		
Контроль	M±m	3,68±0,106*	3,89±0,161*	4,47±0,274*
Силібор	M±m		4,97±0,248**/**	5,77±0,359**
Аронія чорноплідна	M±m		5,14±0,384**	5,81±0,290**
Глікоген				
Інтактні	M±m	997,50±42,68		
Контроль	M±m	577,50±55,35*	552,50±51,68*	525,00±41,90*
Силібор	M±m		744,19±27,56**/**	803,84±32,60**/**
Аронія чорноплідна	M±m		823,08±40,18**	978,85±42,22**
Лактат				
Інтактні	M±m	0,902±0,049		
Контроль	M±m	1,71±0,07*	1,55±0,065*	1,30±0,065*
Силібор	M±m		1,21±0,06**/**	1,10±0,05**/**
Аронія чорноплідна	M±m		0,863±0,071**/**	0,859±0,063**/**
Піруват				
Інтактні	M±m	187,5±10,22		
Контроль	M±m	129,38±7,05*	125,63±7,46*	133,12±8,94*
Силібор	M±m		172,50±8,01**	178,13±7,19**
Аронія чорноплідна	M±m		195,00±8,17**	191,25±5,49**

Примітка: різниця вірогідна у порівнянні з: * - з інтактними тваринами;

** - контролем; *** - препаратом порівняння

Дані, що отримані при вивченні вмісту в печінці експериментальних щурів основного субстрату глікогенолізу – глікогену, як одного з джерел синтезу глюкози і власне макроергів, в умовах експерименту, що вивчається, представлені в таблиці 1, з якої видно, що при формуванні ТГ, починаючи з першої доби спостереження, рівень глікогену знижується в 1,7–1,9 рази і залишається стабільно низьким аж до кінця експерименту (14 доба). Десятиденний курс лікування препаратом з аронії чорноплідної приводить практично до повного відно-

влення рівня глікогену в печінці щурів до 14-ої доби спостереження, тоді як силібор проявив значно меншу ефективність у зазначених умовах експерименту.

Таким чином, отримані в цій серії досліджень дані свідчать про формування енергодефіцитного стану, який супроводжується підвищеним витрачанням субстратів гліколізу і глікогенолізу – глюкози і глікогену для заповнення в тому числі і дефіциту АТФ, що виникає при даному патологічному стані. Застосування ж кріоактивованого по-

рошку аронії чорноплідної сприяє активації процесів глікоконезу (синтезу глюкози і, відповідно, глікогену з неуглеводних джерел, можливо лактату), що цілком узгоджується з сучасними уявленнями про реципрокні відносини процесів глікоконезу і гліколізу.

Наступний фрагмент дослідження було присвячено визначенню вмісту проміжного продукту метаболізму глюкози – ПВК і кінцевого продукту її анаеробного перетворення – МК у печінці щурів із ТГ тетрахлорметанового генезу. З таблиці 1 видно, що формування токсичного ураження печінки супроводжується вірогідним та суттєвим (в 1,4–1,9 разу) підвищенням рівня лактату в печінці з досить стабільним рівнем зазначеного показника в динаміці. В той же час на тлі застосування порошку з плодів аронії чорноплідної рівень МК знижується на 33–44% відносно показників у контролі. Важливо зазначити, що рівень лактату у тварин дослідної групи не має вірогідних відмінностей від таких у інтактних тварин. Ефектив-

ність же препарату порівняння була вірогідно меншою.

Подальшими дослідженнями було встановлено, що формування ТГ призводить до значного та тривалого зниження в печінці тварин рівня проміжного продукту перетворення глюкози ПВК на 29–31% в різні терміни спостереження. Вірогідність виявлених змін зберігається аж до 14-ої доби дослідження. В той же час застосування кріоактивованого порошку аронії чорноплідної сприяє повному відновленню рівня ПВК вже до 7-ої доби спостереження. Силібор сприяв суттєвому збільшенню рівня ПВК, однак ефективність його була на 9–18% меншою за досліджуваний препарат.

Отримані дані було підтверджено при оцінці інтегрального показника співвідношення в системі окислених і відновлених форм біосубстратів (лактат/піруват) — окислювально-відновного потенціалу, який свідчить про швидкість прямої і зворотної реакцій перетворення пірувату в системі, що видно з табл.2.

Таблиця 2

Вплив кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на динаміку зміни ОВП печінці щурів із токсичним гепатитом

Субстрат	Група тварин	Терміни дослідження, доба		
			7	14
печінка	Інтактні		0,48	
	Контроль	1,30	1,20	0,90
	Силібор		0,70	0,60
	Аронія чорноплідна		0,44	0,44

Висновки. Отримані і представлені дані підтверджують тезу про те, що при ТГ відбувається зсув рівноваги в бік анаеробного гліколізу з розвитком лактоацидозу. Застосування ж кріоакти-

вованого порошку аронії чорноплідної попереджає виражені порушення вуглеводного обміну, сприяючи переважанню процесів аеробного гліколізу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Биохимические методы исследования в клинике / Под. ред. А.А. Покровского. — М.: Медицина, 1964. — 652 с.
2. Буеверов А.О. Алкогольная болезнь печени / А.О.Буеверов, М.В.Маевская, В.Т.Ивашкин // Бол. орг. пищевар. — 2001. — № 1. — С. 14—18.
3. Герасимов И.Г. Неферментативное определение лактата и пирувата в одной пробе / И.Г.Герасимов, Е.Н.Плакшина // Лабораторная диагностика. — 2000. — №2. — С.46—47.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С.Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
5. Доклинические исследования лекарственных средств: [методические рекомендации] / Под. ред. Членкорр. АМН Украины А.В.Стефанова. — Київ.: Авиценна, 2002. — 567 с.
6. Зуева Н.О. Застосування берлітіону в комплексному лікуванні учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС: [методичні рекомендації] / Н.О.Зуева, О.М.Коваленко, А.С.Єфимов. — К.: Укр. центр наук, 2000. — 56 с.
7. Райскина М.Е. Методы прижизненного исследования метаболизма сердца / М.Е.Райскина, Е.А.Онищенко, Б.М.Шаргородский [и др.] — М.: Медицина, 1974. — 264 с.
8. Chen J. Inhibition of cytochrome C oxidase activity by 4-hydroxynonenal (HNE). Role of HNE adduct formation with enzyme catalytic site / J.Chen, S.Schenker, T.A.Frost [et al.] // Biochim. biophys. Acta. — 1998. — Vol. 1380. — P. 336—344.
9. Farinati F. Estrogen receptors and oxidative damage in the liver / F.Farinati, R.Cardin, M.Bortolami [et al.] // Journal Hepatology — 2002. — Vol. 36 (Suppl. 1). — P. 270A.
10. Fromenty B. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation / B.Fromenty, A.Berson, D.Pessayre // Journal Hepatology — 1997. — Vol. 26 (Suppl. 1). — P. 13—22.

11. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury / N.Kaplowitz // Journal Hepatology — 2000. — Vol. 32 (Suppl. 1). — P. 39—47.
12. Kuntz L., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. / L.Kuntz, H.D. Kuntz // — Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2002. — P. 56—59.
13. Arivazhagan P. Effect of DL-alpha-lipoic acid on tissue nucleic acid contents in aged rats / P.Arivazhagan, C.Panneerselvam // Pharmacol. Res. — 2000, Sep. — Vol. 42, 3. — P. 223—226.
14. Bonefont-Rousselot D. Antioxidant and anti-AGE therapeutics: evaluation and perspectives / D.Bonefont-Rousselot // Soc. Biol. — 2001. — Vol. 195, 4. — P. 391—398.

L.V. SAVCHENKOVA, V.V. ROKOTYANSKAYA

Lugansk State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Lugansk

PECULIARITIES OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN TOXIC HEPATITIS AND DRUG PHARMACOTHERAPY OF ARONIA MELANOCARPA

The article is devoted to the study of carbohydrate metabolism in rats with Aronia melanocarpa use against toxic hepatitis of tetrachlormetanov genesis. Experimentally proved, that studied drug drowns expressed disorders of carbohydrate metabolism, contributing to the predominance of aerobic glycolysis process. The most pronounced effect of Aronia melanocarpa exhibits at course application at a dose of 258 mg/kg for 10 days.

Key words: toxic hepatitis, Aronia melanocarpa, carbohydrate metabolism

Стаття надійшла до редакції: 23.01.2012 р.