

## Вплив аронії чорноплідної на стан енергетичного гомеостазу щурів з тетрахлорметановим гепатитом

Л.В.Савченкова, В.В.Рокотянська

ДЗ «Луганський державний медичний університет»  
Луганськ, Україна

У роботі представлені результати комплексних досліджень особливостей аденілнуклеотидного обміну у тварин з токсичним гепатитом і фармакокорекції препаратом з плодів аронії чорноплідної. Доведено, що курсове застосування кріопорошку аронії чорноплідної реалізується відновленням усіх параметрів енергообміну в досліджуваних умовах експерименту.

**Ключові слова:** токсичний гепатит, аронія чорноплідна, енергетичний обмін.

### ВСТУП

Широке поширення захворюваності на гепатити та цироз печінки в сучасних умовах відзначають фахівці різних країн і експерти ВООЗ. Значною мірою це пов'язано зі збільшенням захворюваності на вірусний гепатит, широким застосуванням фосфорноорганічних і галогенвмісних сполук в якості отрутохімікатів у сільському господарстві, а також з наявністю бур'янистих рослин у складі злаків [1, 2].

Однією з актуальних і в той же час недостатньо вивченою проблемою переходу гострого патологічного процесу у хронічний є проблема участі мітохондрій у даному процесі. Вкрай чутливими до дії пошкоджуючих агентів є поліферментні ансамблі, що забезпечують звільнення й акумуляцію енергії, оскільки вони є структурними компонентами мембран і будь-який вплив мембраноушкоджуючих чинників буде призводити до порушення процесів енергозабезпечення клітини. Слід підкреслити, що сучасні уявлення про порушення енергетичних процесів у печінці при хронічних, у тому числі токсичних гепатитах (ТГ), характеризуються протиріччями. До цих пір залишаються спірними питання про ступінь uszkodження і значення тих чи інших порушень енергетичного обміну

у виникненні некротичних проявів. Більшість дослідників сходяться на думці, що необоротне uszkodження печінкової клітини при дії гепатотропних агентів настає з моменту пошкодження клітинних систем, що генерують АТФ [1-3].

Загальновідомо також, що проявом енергодефіциту є зниження швидкості аеробного окислення біологічних субстратів і перехід метаболізму на менш ефективний шлях утворення енергії – анаеробний гліколіз [4-6] – та активація глікогенолізу, що як результат призводить до розвитку дефіциту основних постачальників енергії в клітинах – глюкози та глікогену.

З огляду на те, що в умовах токсичного ураження печінки порушуються процеси енергоутворення та знижується рівень макроергів, що саме й обумовлює uszkodження гепатоцитів та порушення основних функцій печінки, метою роботи було дослідити здатність аронії чорноплідної коригувати дисбаланс у системі АМФ-АДФ-АТФ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконано на 60 статевозрілих безпородних щурах обох статей масою 160-220 г. Тварини знаходились в умовах віварію ДЗ «Луганський державний медичний університет» та отримували стандартну дієту у вигляді гранульованого корму за встановленими нормами. Доступ до води був вільним.

Експериментальною моделлю служив патологічний процес, що розвивається у тварин при внутрішньоочередовому введенні тетрахлорметану в дозі 4 мл/кг протягом 4 діб [7].

Кріопорошок аронії чорноплідної та референтний препарат силібор (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) вводили перорально в дозах відповідно 258 мг/кг та 165 мг/кг у вигляді 5% водної суспензії щоденно протягом 10 діб через 1 год. після введення тетрахлорметану.

ТАБЛИЦЯ 1

Вплив аронії чорноплідної на вміст аденілових нуклеотидів при токсичному ураженні печінки тетрахлорметаном ( $M \pm m$ )

Групи тварин	Терміни дослідження (доба)		
	1	7	14
<b>АТФ</b>			
Інтактні	2022,10±147,83		
Контроль	1012,88±94,58*	1218,19±40,54*	1222,76±72,28*
Силібор		1587,75±81,99**/**	1679,00±79,55**
Аронія чорноплідна		1907,13±113,03**	1843,23±92,47**
<b>АДФ</b>			
Інтактні	1432,50±70,81		
Контроль	890,63±102,46*	843,75±54,46*	1033,13±49,80*
Силібор		1059,38±69,80**/**	1143,75±68,73*
Аронія чорноплідна		1239,38±77,82**	1443,75±71,85**/**
<b>АМФ</b>			
Інтактні	1116,28±69,98		
Контроль	1901,81±145,81*	1920,10±85,91*	1837,50±77,96*
Силібор		1534,31±76,56**/**	1451,63±50,11**/**
Аронія чорноплідна		1295,44±59,49**/**	1130,66±53,52**/**

**Примітки:** \* – різниця вірогідна порівняно з групою інтактних тварин; \*\* – різниця вірогідна порівняно з групою контролю.

Оцінку стану енергетичного гомеостазу в організмі щурів з ТГ та при застосуванні кріопорошку аронії чорноплідної проводили шляхом визначення вмісту АТФ, АДФ і АМФ в мембранах еритроцитів щурів методом тонкошарової хроматографії на пластинах фірми «Merk» (Німеччина) [8]. Використовуючи отримані дані вмісту макроергів у біосередовищах щурів за умов експерименту, що вивчаються, розраховували показники, які характеризують стан енергетичного обміну: енергетичний заряд (ЕЗ), енергетичний потенціал (ЕП), порівняльний коефіцієнт ( $K_{пор}$ ), індекс фосфорилування (ІФ), термодинамічний контроль дихання (ТКД) та ступінь фосфорилування (СФ) [9, 10].

Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Pentium-II з тактовою частотою 900 MHz з використанням стандартного пакета програм «Mathematica V.5,0», а також t-критерію Стьюдента [11].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення системи аденілових нуклеотидів у тварин при тетрахлорметановому гепатиті та фармакокорекції за допомогою кріопорошка з плодів аронії чорноплідної представлено в табл. 1.

Отримані дані свідчать, що формування токсичного ураження печінки супроводжується сутте-

вим та довготривалим порушенням співвідношення в системі АТ-АДФ-АМФ. З табл. 1 видно, що вже з ранніх термінів спостереження відмічається вірогідне зниження вмісту високоенергетичних фосфатних зв'язків у щурів з ТГ. Так, формування токсичного ураження печінки призводить до зниження вмісту АТФ вже на першу добу спостереження на 50% відносно рівня у інтактних щурів. У подальшому спостерігається стабілізація процесу, коли рівень високоенергетичних фосфатних зв'язків аж до кінця другого тижня спостереження складає лише 60% від показників у здорових тварин. Застосування ж з лікувально-профілактичною метою кріопорошку аронії чорноплідної попереджає формування енергодефіцитного стану, сприяючи підвищенню вмісту АТФ на 7 та 14 добу спостереження на 56% та 50% відповідно. Важливо відзначити, що на 6 та 14 добу спостереження рівень АТФ у дослідній групі не має вірогідних відмінностей від показників у інтактних щурів. Ефективність препарату порівняння в зазначених умовах експерименту складала 30-37%.

Схожа динаміка відмічається і при вивченні вмісту в еритроцитах щурів з ТГ рівня АДФ. З табл. 1 видно, що формування тетрахлорметанового гепатиту призводить до зниження вмісту зазначеного компонента системи аденілових нуклеотидів на 28-41% у різні терміни спостереження. У тварин, які отримували кріопорошок аронії чорноплідної зареєстровано рівень АДФ, що на 46% та 39% перевищує показники в контролі у відповідні терміни дослідження, у

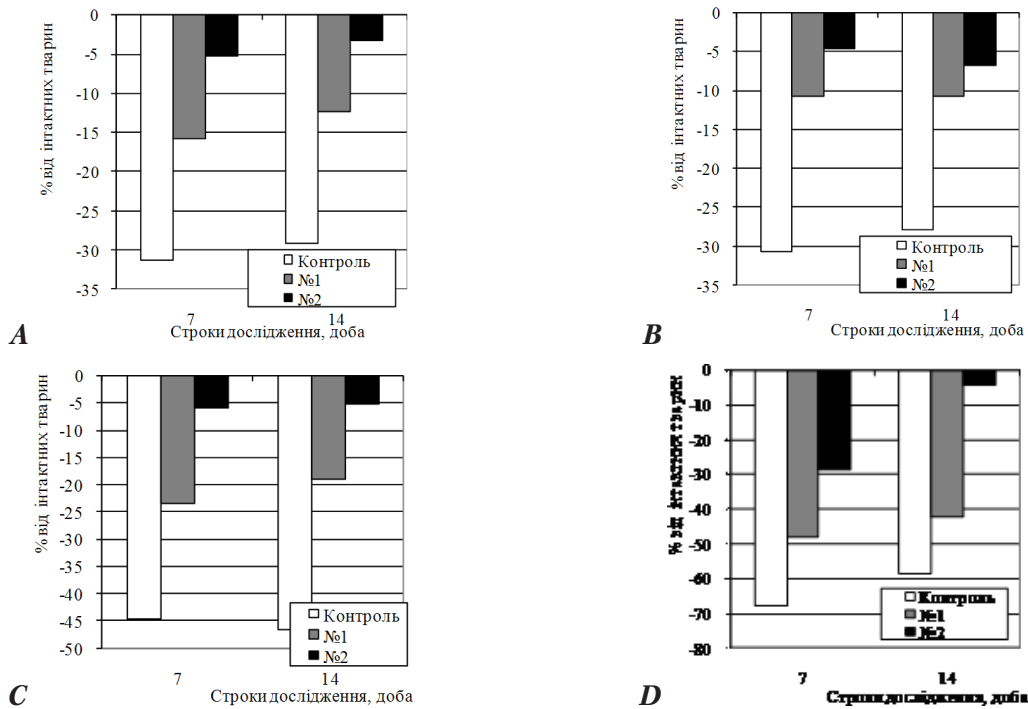


Рис. 1. Вплив аронії чорноплідної на показники енергетичного обміну (відн. од.) в організмі щурів з токсичним гепатитом (А – ЕЗ; В – ЕП; С – СФ; D – ТКД).

той час як на тлі застосування силібору вміст останнього підвищувався лише на 10-25%.

Аналізуючи стан іншого компонента аденілнуклеотидної системи – АМФ, встановлено, що при модельованій формі ТГ в еритроцитах щурів значно зростає рівень зазначеного компонента системи аденілових нуклеотидів (в 1,6-1,8 разу щодо показників в інтактній групі), що обумовлено, на наш погляд, у першу чергу посиленням процесів дефосфорилювання АТФ та АДФ. Інша картина динаміки АМФ реєструється у серії тварин, які отримували з лікувально-профілактичною метою кріопорошок аронії чорноплідної. Згідно з наведеними в табл. 1 даними, вміст АМФ у дослідній групі протягом усього експерименту вірогідно ( $P < 0,001$ ) нижчий, ніж у контролі, і наближається до показників, зареєстрованих у інтактних щурів. Крім того, аронія чорноплідна значно ефективніше, ніж силібор, перешкоджає деградації АТФ, що реалізується зниженням концентрації АМФ (на 12-17%) у серії дослідних тварин порівняно з референтною групою.

Таким чином, застосування досліджуваного потенційного гепатопротектора з лікувально-профілактичною метою істотно запобігає виявленим порушенням у системі АМФ-АДФ-АТФ в умовах токсичного ураження печінки, що можна розцінювати як одну із центральних, уперше встановлених сторін фармакодинаміки аронії чорноплідної.

З метою найбільш коректної оцінки енергетичного профілю в організмі тварин із ТГ нами були проаналізовані параметри енергообміну, розрахунки яких наведено на рис. 1.

Встановлено, що за умов формування ТГ відзначається різке зниження ступеня заповнення системи АТФ-АДФ-АМФ високоенергетичними фосфатними зв'язками. Про це свідчить величина ЕЗ, яка в контрольній серії тварин протягом усього експерименту вірогідно ( $P < 0,01-0,001$ ) менша, ніж в інтактній групі тварин. На фоні ж застосування аронії чорноплідної відмічається підвищення величини ЕЗ (у середньому на 28-38%) порівняно з контрольними щурами, наближаючись до показників у інтактних щурів. Причому аронія чорноплідна за здатністю підвищувати ступінь заповнення аденілнуклеотидної системи фосфатними зв'язками на 10-12% переважає препарат порівняння силібор.

При вивченні показника ЕП клітини, що вказує на швидкість дихання мітохондрій, встановлено, що при ТГ відмічається вірогідне зниження цього показника протягом усього експерименту на 19-30% (рис. 1). У той же час застосування аронії чорноплідної в умовах модельованої форми ТГ реалізується запобіганням зниження швидкості мітохондріального дихання, про що свідчить збільшення величини ЕП протягом усього терміну дослідження. Встановлено також, що у групі щурів з токсичним

ураженням печінки, що отримували дослідний препарат, значення ЕП наближається до аналогічних показників в інтактній і референтній групах у всі строки дослідження ( $P>0,05$ ).

Не менш інформативним параметром енергообміну є ІФ, який визначається як відношення АТФ до суми АДФ і АМФ. Експериментально доведено, що в групі контролю значення ІФ знижуються в 1,8-2,3 рази відносно показників, зафіксованих у інтактних тварин. На фоні ж введення криопорошку аронії чорноплідної щурам з токсичним ураженням печінки відмічається істотне (на 65-70%) збільшення ІФ у порівнянні з контрольною групою. Більш того, у групі тварин, що отримували препарат аронії, на 7 та 14 добу дослідження значення аналізованого показника наближається до рівня інтактних тварин ( $P>0,05$ ). Ефективність аронії чорноплідної перевищує таку для референс-препарату на 14-23%.

Максимально адекватним відповідно до поставленої мети показником процесів окисного фосфорилування варто визнати ТКД, який вказує на залежність швидкості дихання не тільки від концентрації окремих компонентів аденилнуклеотидної системи, але й від інтенсивності фосфорилування в цілому. Встановлено, що величина ТКД у контрольній групі тварин істотно (на 52-70%) і вірогідно ( $P<0,001$ ) знижується порівняно з інтактною групою тварин протягом усього терміну дослідження. У той час у щурів із ТГ, яким проводили фармакокорекцію криопорошком аронії чорноплідної, показник ТКД у всі терміни спостереження вірогідно перевищує такі в контролі у відповідний термін дослідження. Важливо також зазначити, що ефективність аронії чорноплідної за умов токсичного ураження печінки тетрахлорметаном перевищувала таку для препарату порівняння на 30-37%.

## ВИСНОВОК

Таким чином, курсове застосування криопорошку аронії чорноплідної з лікувально-профілактичною метою обумовлює виражену протекторну дію щодо енергетичних реакцій у мітохондріях за умов тетрахлорметанового гепатиту, що реалізується нормалізацією рівня всіх параметрів енергообміну.

## ЛІТЕРАТУРА

- Архій Е.Й., Паш О.М. Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату Нераг Compositum // Біологіческая терапия. – 2003. – №2. – С. 11-16.
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11. – №5. – С. 47-129.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер с англ. – М.: Медицина, 1999. – 864 с.
- Сухоруков В. С. Нарушение клеточного энергообмена у детей / В.С.Сухоруков // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – №5. – С. 44-50.
- Штатнов М.К. Интенсивность основного обмена и соотношение окисляемых энергетических биосубстратов у детей с черепно-мозговой травмой / М.К.Штатнов, И.Ф.Острейков, О.В.Гаевый [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – №1. – С. 39-41.
- Salmond C.H. Deficits in decision-making in head injury survivors / C.H.Salmond, D.K.Menon // J. Neurotrauma. – 2005. – Vol. 22. – P. 613-622.
- Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рек. / Под. ред. член-корр. АМН Украины А.В.Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 567 с.
- Захарова Н. Б. Тонкослойная хроматография нуклеотидов эритроцитов на пластинках силуфол / Н.Б.Захарова, В.И.Рубин // Лабораторное дело. – 1980. – №12. – С. 735-738.
- Мецлер Д. Биохимия. В 3 т.; пер. с англ. Т.2: Химические реакции в живой клетке / Д.Мецлер. – М.: Мир, 1980. – 606 с.
- Лук'яничук В.Д. Энергетичний гомеостаз мозку при гіпоксії замкнутого простору / В.Д.Лук'яничук, Л.В.Савченкова // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва. – 2000. – Т.1. – №2. – С. 42-46.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер с англ. / С.Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

**Л.В.Савченкова, В.В.Рокотянская. Влияние аронии черноплодной на состояние энергетического гомеостаза крыс с тетрахлорметановым гепатитом. Луганск, Украина.**

**Ключевые слова:** токсический гепатит, арония черноплодная, энергетический обмен.

В работе представлены результаты комплексных исследований особенностей аденилнуклеотидного обмена у животных с токсическим гепатитом и фармакокоррекции препаратом из плодов аронии черноплодной. Доказано, что курсовое применение криопорошка аронии черноплодной реализуется восстановлением всех параметров энергообмена в изучаемых условиях эксперимента.

**L.V.Savchenkova, V.V.Rokotanskaya. Effect of Aronia melanocarpa state energy homeostasis in rats with hepatitis caused by tetrachlormetan. Lugansk, Ukraine.**

**Key words:** toxic hepatitis, aronia melanocarpa, energy metabolism.

In work, complex researches of features adenyl nucleotide metabolism at animals with toxic hepatitis and pharmacological correction using preparation from fruits aronia melanocarpa are presented. It is proved, that the course application of cry-powder of aronia melanocarpa is realized by restoration of all parameters of energy metabolism in studied test conditions.

Надійшла до редакції 26.01.2011 р.