

О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова

## ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ТРАНСПОРТУ ГЛІЦИНУ В ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Застосування переважної більшості лікувальних препаратів рослинного походження потребує суворо диференційованого підходу, бо при тривалому використанні вони проявляють суттєві побічні ефекти або навіть є дуже отруйними [1; 2]. Деякі з них можуть взаємодіяти з компонентами їжі, тобто справляють фотосенсибілізуючі, гормоноподібні та інші небажані впливи, змінюючи швидкість та співвідношення гідролізу та транспорту нутрієнтів. І, насамкінець, виявилось, що деякі рослинні препарати несумісні з синтетичними фармпрепаратами, оскільки вони змінюють зв'язування їх у тонкій кишці білками та біотрансформацію останніх мікросомальними ферментами печінки [3]. Разом із тим застосування рослинних препаратів не перестає бути привабливим, бо навіть компоненти рослинної їжі за умов їх вірного використання є ефективними засобами фармакокорекції.

**Метою** нашого дослідження став пошук ефективного, безпечного комплексного соціально доступного препарату, здатного відновлювати функції тонкої кишки в умовах значних порушень метаболічних процесів. Пошук такого препарату є особливо актуальним для фармакокорекції таких зрушень у дітей — нащадків опромінених батьків — ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на дво-місячних щурятах — самцях лінії Вістар, що утримувалися на стандартному раціоні віварію і були позбавлені їжі протягом 18–24 год перед експериментом. У дослідках було використано кілька груп тварин:

- 1 — інтактні щурята;
- 2 — нащадки самців, опромінених у дозі 0,5 Гр ( $F_1$ );
- 3 — нащадки від  $F_1$  (тобто  $F_2$ ).

Акумуляуючий препарат слизової оболонки (АПС) готували за методом О. М. Уголева і співавторів [4]. Субстратом був 10 ммоль/л розчин гліцину, приготовлений на розчині Рінгера рН=7,4.

Інкубували АПС протягом 1 год при  $t=37^\circ\text{C}$  в оксигенованому середовищі. У контрольних групах АПС як інкубаційне середовище використовували 10 ммоль/л розчин гліцину, в інших групах до нього додавали висушений водноспиртовий екстракт плодів розторопші плямистої *Silybum marianum* (L.) Gaertner або квіток календули (*Calendula officinalis* L.), виготовлені за методом [5], або легалон (70 мг/120 мл розчину субстрату) відповідно. Концентрацію гліцину визначали за методом О. М. Уголева і Н. М. Тимофєєвої [6] колориметрично на КФК-2МП,  $\lambda=540$  нм.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою "Primer Biostatistics".

### Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі АПС тонкої кишки дво-місячних інтактних щурят виявлена висока активність транспорту гліцину (більш ніж 5-кратне накопичення в кишкових препаратах). Ці показники є суттєво вищими, ніж отримані раніше для дорослих тварин [7], що зумовлене підвищеною потребою тварин у пластичному матеріалі в період активного росту [8].

У групі інтактних тварин присутність в інкубаційному середовищі як екстракту розторопші, так і легалону не справляла статистично значущого впливу на транспорт гліцину в АПС, тимчасом як екстракт календули знижував цей показник на 36,5 % ( $P=0,005$ ) порівняно з рівнем акумуляції гліцину в контрольній групі АПС.

Слід зазначити, що в контрольній групі АПС нащадків опромінених самців  $F_1$  рівень акумуляції гліцину на 23 % ( $P=0,015$ ) перевищував показник у відповідній групі інтактних щурят, можливо, внаслідок гормезису. На фоні високого рівня транспорту гліцину екстракт розторопші та легалон справляли у щурят  $F_1$  вірогідний гальмівний вплив на 14,6 і 25,8 % ( $P=0,011$  і  $P=0,013$ ) відповідно. Екстракт календули виявляв на транспорт гліцину у кишкові препарати щурят  $F_1$  вдвічі менший (проте вірогідний) гальмівний вплив — 14,6 % ( $P=0,021$ ) порівняно з таким в інтактних тварин.



Привертає увагу відсутність відмінностей між рівнями активності транспортних систем для гліцину в контрольних групах АПС нащадків опроміненних тварин обох поколінь ( $F_1$  і  $F_2$ ). Він є однаково вищим за рівень контрольної групи АПС інтактних тварин, хоча маса тварин  $F_2$  практично вдвічі нижча від маси щурят  $F_1$ . З цього випливає, що порушення метаболізму у тварин  $F_2$  є настільки суттєвими, що організм неспроможний їх компенсувати навіть за рахунок підвищення рівня активності транспортних систем ентероцитів на 23 % ( $(73,17 \pm 3,58)$  ммоль/л порівняно з  $(56,78 \pm 4,84)$  ммоль/л;  $P=0,036$ ; таблиця). На фоні такої ситуації дуже цікавим є отриманий нами стимулювальний вплив екстракту розторопші на активність транспортних систем для гліцину в АПС щурят  $F_2$  (на 18,6 %;  $P=0,047$ ). При цьому легалон справляв незмінний гальмівний вплив на транспорт гліцину і перевищував свій ефект в аналогічній групі АПС щурят  $F_1$  (29,5 %;  $P=0,01$ ).

Вельми суттєвим був і стабільний гальмівний вплив екстракту календули на транспорт гліцину в АПС щурят  $F_2$  (на 40,5 %), значно перевищуючи свій ефект, отриманий на АПС від щурят  $F_1$  (див. таблицю).

Таким чином, екстракт розторопші проявляє стимулювальні властивості на транспортні системи ентероцитів для гліцину лише на фоні ка-

тастрофічних метаболічних зрушень. Досі за час багаторічної (понад 20 років) експериментальної роботи *in vitro* з методикою АПС жодного разу нами не було зафіксовано стимулювального впливу на транспортні системи ентероцитів ані рослинних екстрактів, ані синтетичних фармпрепаратів за умов їх присутності в інкубаційному середовищі, тобто всі ці агенти справляли тільки гальмівний ефект [3; 9]. За умов *in vitro* гідролітичні та транспортні системи ентероцитів працюють на верхній межі своїх можливостей через відсутність регулювального впливу нейрогуморальної системи. Через це вважалося, що вплив хімічних факторів *in vitro* може бути спрямований тільки в бік обмеження максимальної активності функцій транспортних систем ентероцитів [9].

Проте високий рівень транспортної активності АПС залежить також і від рівня проведення препаративних процедур і створення максимально сприятливих експериментальних умов для їх функціонування [10]. Це дає підстави вважати, що сумарний екстракт розторопші створює саме такі умови для функціонування АПС для тварин із суттєвими патологічними порушеннями асиміляції, мабуть, завдяки вмісту поліненасичених жирних кислот, деяких білків, водо- та жиророзчинних вітамінів, силімарину. Необхідно зауважити, що легалон, який та-

кож містить силімарин (силібінін у плодovому екстракті розторопші плямистої у співвідношенні 1 : 3), справляв протилежний ефект — його присутність в інкубаційному середовищі гальмувала транспорт гліцину в АПС щурят  $F_2$  на 29,5 % ( $P=0,01$ ) (див. таблицю), тому легалон виявився непридатним для корекції порушень асиміляції гліцину у щурят  $F_2$ .

Таким чином, спосіб екстракції речовин, який дає змогу отримувати одночасно водо- і жиророзчинні активні компоненти, дозволив створити екстракт плодів розторопші плямистої, який виявився ефективним у корекції метаболічних зрушень у нащадків опроміненних тварин. Ці дані можуть бути корисними при розробці методів корекції та терапії порушень функціонального стану тонкої кишки.

Існують дані про те, що іноді виразні ефекти, отримані за умов *in vitro*, не завжди відтворюються в експериментах на цілісному організмі *in vivo* [3]. Так, майже 70-відсотковий гальмівний вплив папаверину на транспорт глюкози, отриманий за умов *in vitro*, не відтворювався в експериментах на функціонуючій ділянці тонкої кишки щурів *in vivo*. Водночас гальмівний вплив екстракту чорного чаю на транспорт глюкози спостерігався в експериментах як *in vitro*, так і *in vivo* [там же]. Тому наступним кроком досліджень має бути перевірка відтворюваності от-

Таблиця

**Акумуляція гліцину з його 10 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів у присутності легалону й екстрактів плодів розторопші плямистої та квіток календули,  $M \pm m$ , ммоль/(л·мг) вологої маси препарату**

Група	Маса, г	Субстрат			
		Гліцин	Гліцин + розторопша	Гліцин + календула	Гліцин + легалон
		1	2	3	4
Інтактні тварини, n=5	55,00±2,57	56,78±4,84	47,33±2,69	36,01±2,53 $P_{1-3} = 0,005$	46,74±4,02
Нащадки $F_1$ , n=5	69,40±4,45	73,83±2,92	60,77±2,69 $P_{1-2} = 0,01$	63,05±2,38 $P_{1-3} = 0,021$	54,76±5,25 $P_{1-4} = 0,013$
Нащадки $F_2$ , n=4	35,65±1,46	73,17±3,58	89,92±7,80 $P_{1-2} = 0,047$	43,50±2,27 $P_{1-3} = 0,001$	52,69±3,11 $P_{1-4} = 0,01$



риманих нами ефектів на цілісному організмі *in vivo*.

### Висновки

1. Присутність в інкубаційному середовищі як екстракту плодів розторопші плямистої, так і легалону не впливала на активність транспортної системи ентероцитів для гліцину в АПС від інтактних двомісячних щурят. Натомість присутність екстракту квіток календули вірогідно гальмувала транспорт гліцину в кишкові препарати на 36,5 %.

2. У нащадків групи  $F_1$  присутність в інкубаційному середовищі екстракту розторопші вірогідно знижувала акумуляцію гліцину в кишкові препарати на 17,7 %, тимчасом як вірогідний гальмівний вплив легалону досягав 25,8 %. Екстракт календули вірогідно гальмував транспорт гліцину в кишкові препарати лише на 14,6 %.

3. Показники транспорту гліцину в контрольних групах АПС тонкої кишки від нащадків  $F_1$  і  $F_2$  майже не відрізнялися, проте маса тіла тварин групи  $F_2$  була вірогідно нижчою, ніж у тварин  $F_1$  — майже вдвічі.

4. У нащадків групи  $F_2$  присутність екстракту календули в інкубаційному середовищі справляла вірогідний гальмівний

вплив (40,5 %) — у 1,5 рази більший, ніж у тварин  $F_1$ , і близький до такого у інтактних щурят.

5. Присутність екстракту розторопші в інкубаційному середовищі вірогідно стимулювала транспорт гліцину в АПС тонкої кишки щурят  $F_2$  (на 18,6 %), натомість присутність легалону вірогідно гальмувала його на 29,5 % — майже так само, як у щурят  $F_1$ . Таким чином, спрямованість ефектів цих препаратів виявилася протилежною, незважаючи на те, що обидва препарати містять силімарин як головний діючий чинник.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Гриффит Винтер*. Витаміни, трави, мінерали і пищевые добавки: Справочник. — М.: ФАИР-Пресс, 2000. — 105 с.

2. *К проблеме безопасности биологически активных добавок к пище, содержащих компоненты растительного происхождения* / В. Г. Кукес, В. М. Булаев, Д. А. Сычев, Е. В. Ших // Вопросы питания. — 2005. — № 4. — С. 22-26.

3. *Гурман Э. Г., Багирова Е. А., Сторчило О. В.* Влияние экстрактов пищевых и лекарственных трав на гидролиз и транспорт сахаров в тонкой кишке при различных экспериментальных условиях // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1992. — Т. 78, № 8. — С. 109-116.

4. *Уголев А. М., Жигуре Д. Р., Нуркс Е. Е.* Аккумулярующий препа-

рат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку // Физиол. журн. СССР. — 1970. — Т. 56, N 11. — С. 1638-1641.

5. *Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багирова О. А.* Способ коррекции функционального stanu транспортных систем тонкой кишки // Декларация патента на полезную модель. — (11) 10460. — (51) 7 A61K35/78, A61P1/00. — (46). 15.11.2005. Бюл. № 11.

6. *Уголев А. М., Тимофеева Н. М.* Определение пептидазной активности // Исследование пищеварительного аппарата у человека. — Л.: Наука, 1969. — С. 178-181.

7. *Влияние растительных экстрактов на транспорт глицина аккумулярующими препаратами слизистой тонкой кишки крыс* / О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, Е. А. Багирова, А. Г. Васильева // Вісник мор. медицини. — 2004. — № 2. — С. 68-72.

8. *Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багирова О. А.* Особенности транспорта вільного і «пептидного» гліцину в присутності вуглеводних субстратів у тонкій кишці щурів *in vitro* // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 1 (87). — С. 29-32.

9. *Багирова О. А.* Гальмівний вплив природних і синтетичних ароматичних гетероциклічних сполук на транспорт вуглеводів в препаратах тонкої кишки пацюків: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Одеса, 1992. — 22 с.

10. *Громова Л. В., Груздков А. А.* Кинетический анализ всасывания глицина и глицил-глицина в тонкой кишке крыс в условиях хронического опыта // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2003. — Т. 89, № 2. — С. 173-183.

УДК 612.014.482.4/616.316;575.322

С. А. Шнайдер

## АКТИВНІСТЬ РНКаз ПІДЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ОНТОГЕНЕЗУ ЩУРІВ, ОТРИМАНІХ ВІД ОПРОМІНЕНИХ ПОПЕРЕДНИКІВ

Одеський державний медичний університет

Аварія на Чорнобильській АЕС була однією з найбільших техногенних катастроф ХХ ст., яка призвела до радіонуклідного забруднення чималі території України, Росії та

Білорусії, а також погіршення на цих землях екології. Безумовно, що такі зміни екологічної ситуації негативно позначилися на здоров'ї населення і спричинили збільшення со-

матичної патології у дорослих і дітей, яка торкалась усіх систем організму, і в тому числі шлунково-кишкового тракту [1]. Окрім цього, встановлено [2], що загальне й інкорпороване

