

2. Беленичев И. Ф. Современные направления нейропротекции в терапии острого периода патологии головного мозга различного генеза / И. Ф. Беленичев, Н. В. Бухтиярова, Д. А. Середа // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 2 (32). – С. 76–86.

3. Кресюн В. Й. Фармакокінетичні показники координаційної сполуки германію з гепатопротекторними властивостями / В. Й. Кресюн, К. Ф. Шемонаєва, А. Г. Відавська // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 2. – С. 15–18.

4. Скринінг і порівняльна оцінка протиішемічної ефективності серед координаційних сполук германію при гострій цереброваскулярній недостатності / В. Д. Лук'ячук, І. О. Житіна, І. Й. Сейфулліна [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1–2 (14–15). – С. 61–64.

5. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под. ред. чл.-корр. АМН

Украины А. В. Стефанова. – К., 2002. – 567 с.

6. Рафаэлес Э. Э. Некоторые методы планирования математического анализа биологических экспериментов / Э. Э. Рафаэлес, Н. И. Николаев. – К. : Наук. думка, 1971. – 157 с.

7. Лук'ячук В. Д. Розробка режиму дозування пентоксифіліну при синдромі довготривалого розчавлювання з використанням елементів математичного аналізу / В. Д. Лук'ячук, О. А. Коробков, Д. С. Кравець // Ліки. – 2000. – № 4. – С. 91–94.

8. Лук'ячук В. Д. Оптимізація режиму дозування похідного тіазолідину та математичний аналіз його протигіпоксичної дії на експериментальній моделі гіпоксії замкнутого простору / В. Д. Лук'ячук, Є. В. Ткаченко, Д. С. Кравець // Ліки. – 2004. – № 1–2. – С. 77–82.

9. Розробка режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою / О. Д. Немятих, І. Й. Сейфулліна, А. П. Гудзенко [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 4. – С. 86–90.

10. Математичне моделювання та експериментальне обґрунтування оптимального режиму дозування координаційної сполуки германію з пірацетамом при ішемічному інсульті головного мозку / В. Д. Лук'ячук, О. В. Крилова, Д. С. Кравець [та ін.] // Одеський медичний журнал. – № 2. – 2009. – С. 17–20.

11. Кравець Д. С. Розробка дозового режиму комбінованого вживання силібору з ацетатом α -токоферолу при інтоксикації динітроортокрезолом / Д. С. Кравець // Український медичний альманах. – 1999. – Т. 2, № 4. – С. 73–75.

12. Лук'ячук В. Д. Розробка оптимального режиму дозування тіотриазоліну при синдромі тривалого розчавлювання / В. Д. Лук'ячук, Д. М. Болгов, Д. С. Кравець // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 177–181.

13. Бронштейн И. Н. Справочник по математике / И. Н. Бронштейн, К. А. Семендяев. – М. : Наука, 1967. – 608 с.

УДК 612.332.7+612.386+612.39/241.+612.279

О. В. Сторчило

ЕФЕКТИ СУМАРНОГО ЕКСТРАКТУ І ФІТОПРЕПАРАТІВ РОЗТОРОПШІ НА ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗИ В ТОНКУ КИШКУ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Препарати на основі розторопші досить широко застосовуються для корекції та навіть лікування цілої низки захворювань [1–4]. Раніше нами було визначено радіопротекторну дію розторопші на активність транспорту глюкози у нащадків опромінених натще самців щурів [5]. Але найчастіше викиди радіації відбуваються несподівано, і тому проблема зменшення наслідків опромінення є більш нагальною, ніж їхнє запобігання. Внаслідок цього актуальним є питання визначення ефекту плодів розторопші, вжитих після опромі-

нення. Залишається відкритим також питання про те, які саме компоненти сумарного екстракту розторопші найбільше впливають на систему транспорту глюкози. У попередніх роботах в експериментах *in vitro* вже було визначено вплив водо- та жиророзчинних фракцій розторопші на активність глюкозної транспортної системи у нащадків самців щурів, опромінених натще [6], тому метою даної роботи стало визначення впливу сумарного екстракту плодів розторопші та його водо- і жиророзчинних фракцій на транспорт глюкози в тонку кишку нащадків самців щурів, що були опромінені на-

тще, а після опромінення отримали плоди розторопші з їжею, та інтактних самиць.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на дво-місячних щурятах-самцях лінії Вістар масою 60–70 г, що утримувалися на стандартному раціоні віварію і були позбавлені їжі протягом 18–24 год перед експериментом. Щурят було отримано від інтактних самиць та опромінених натще самців, які вжили перорально по 3 г мелених плодів розторопші одразу після опромінення.

Опромінення самців щурів проводили одноразово на те-



Акумуляція глюкози з її 10 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів-нащадків опромінених самців за різних умов впливу на самиць, $M \pm m$, ммоль/(л·мг) вологості маси препарату, $n=5$ у кожній групі*

Досліджувана група тварин	Показники акумуляції
1. Інтактна	47,85±5,59; 11,7 %
2. Нащадки самців, опромінених натще, та інтактних самиць	42,25±6,22; 14,7 %
3. Нащадки самців, опромінених натще, та самиць, які протягом лактації вживали розторопшу	127,64±14,04; 11 % $P_{1-3} < 0,0001$
4. Нащадки самців, опромінених натще що отримали розторопшу в їжі після опромінення, та самиць, які протягом лактації вживали розторопшу	78,40±6,72; 8,6 % $P_{1-4} < 0,0001$
5. Нащадки самців, опромінених натще, що отримали розторопшу в їжі після опромінення, та інтактних самиць	24,97±2,45; 9,8 % $P_{1-5} = 0,006$

Примітка. У табл. 1, 2: під показниками акумуляції наведено відсотки розкидів від середньої; * — дані отримано раніше [10], використано з метою зіставлення.

Таблиця 2

Акумуляція глюкози з її 10 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки нащадків опромінених самців щурів, $M \pm m$, ммоль/(л·мг) вологості маси препарату

Маса щура, г	Субстрат				
	Глюкоза	Глюкоза + розторопша	Глюкоза + олія розторопші	Глюкоза + легалон	Глюкоза + календула
	1	2	3	4	5
40,7	20,10	13,36	12,33	11,93	8,92
40,7	23,63	11,49	15,74	13,92	7,66
40,9	43,73	22,17	53,91	29,56	17,08
54,9	22,49	15,37	31,10	26,33	19,31
47,8	27,02	11,03	23,70	29,41	8,29
45,0±2,83	27,39±4,23 15,4 %	14,68±2,02 13,8 % $P_{1-2} = 0,027$	26,89±7,64 28,4 %	22,23±3,86 17,4 %	12,25±2,46 20,1 % $P_{1-5} = 0,015$

легаммаустановці «Агат-Р-1», потужність дози — 120 рад/хв, поле 20 × 20, ВПД = 75 см, доза — 0,5 Гр, час експозиції — 32". Акумуляційний препарат слизової оболонки (АПС) виготовляли за методом О. М. Уголева і співавт. [7]. Інкубували АПС протягом 1 год при 37 °С в оксигенованому середовищі. В усі інкубаційні середовища додано жовч. У контрольній групі як інкубаційне середовище використовували розчин 10 ммоль/л глюкози, який виготовляли на розчині Рінгера рН=7,4; в інших групах до нього додавали висушений водно-спиртовий екстракт плодів розторопші плямистої *Silybum marianum* (L.) Gaertner (ЗАТ «Золотая эра», Україна) або квіток календули *Calendula officinalis* L. (ТОВ «Адоніс», Україна), виготовлені за методом [8], або легалон (70 мг/120 мл розчину субстрату, виробник — "Madaus", Німеччина), або олію розторопші (300 мг/120 мл розчину субстрату, виробник — ТОВ «Фіто-Фарм-Продакшн», Україна) відповідно. Концентрацію глюкози визначали за методом [9] колориметрично на КФК-2МП, $\lambda=625$ нм. Статистичну обробку отриманих даних проводили з визначенням критерію Стьюдента за програмою "Primer Biostatistics".

Результати дослідження та їх обговорення

У попередніх експериментах *in vivo* найбільший ефект екстракту розторопші на глюкозну транспортну систему було отримано від групи нащадків самців, опромінених натще, та самиць, що протягом лактації щодня отримували плоди розторопші (3-тя група, табл. 1). Наступною за нею кращі результати показала група нащадків самців щурів, що були опромінені натще й отримали плоди розторопші в їжі одразу після опромінення, і самиць, які протягом лактації щодня отримували плоди розто-

ропші (4-та група, див. табл. 1): рівень транспорту глюкози був на 38 % нижчим, ніж у попередній групі, але на 39 % вищим, ніж у групі інтактних щурят (1-ша група, див. табл. 1). При цьому розкиди від середньої у цій групі були найнижчими серед усіх досліджуваних груп і навіть нижчими, ніж в інтактній групі, на 26 % (8,6 % проти 11,7 %, див. табл. 1). Отже, за наведеної комбінації застосування розторопші батьками *in vivo* відбувається зни-

ження рівня транспорту глюкози у їх нащадків *in vitro*, але водночас досягається найбільша стабільність роботи глюкозної транспортної системи.

При дослідженні активності глюкозної транспортної системи у нащадків самців, які були опромінені натще і отримали розторопшу після опромінення, та інтактних самиць (табл. 2) виявилось, що показники рівня транспорту глюкози в контрольній групі були нижчими, ніж у групі інтактних щурят, на



43 % ((27,39±4,23) ммоль/л проти (47,85±5,59) ммоль/л, див. табл. 2 і табл. 1 відповідно) і практично збігалися з такими у групі нащадків самців, опромінених натще, які отримали розторопшу в їжі після опромінення, та інтактних самиць, що було отримано в іншій серії експериментів ((27,39±4,23) ммоль/л, див. табл. 2 проти (24,97±2,45) ммоль/л, див. табл. 1 (5-та група)). Слід звернути увагу на те, що зазначені попередні експерименти було проведено на щурятах масою (65,40±1,92) г, тимчасом як в останніх експериментах брали участь щурята масою (45,00±2,83) г (див. табл. 2). Отже, незважаючи на досить велику різницю у масі піддослідних щурят (> 30 %) і різний час, у який проведено експеримент, абсолютні показники майже збігаються. Вочевидь, це свідчить про реальний рівень транспорту глюкози та його стабільність у даних групах за певних умов, а також про відповідність методичного підходу.

У присутності сумарного екстракту розторопші показники транспорту глюкози порівняно з контролем знижувалися майже вдвічі (на 46 %; $p=0,027$; див. табл. 2), натомість розкиди від середньої дещо зменшувалися (на 10 %), що свідчить про деякий стабілізуючий внесок екстракту в роботу глюкозної транспортної системи на фоні його інгібувального ефекту.

Внесення олії розторопші в інкубаційне середовище не змінювало абсолютні показники транспорту глюкози порівняно з контролем ((26,89±7,64) ммоль/л проти (27,39±4,23) ммоль/л, див. табл. 2), але сприяло його майже двократній дестабілізації (на 46 %: 28,4 % проти 15,4 % відповідно, див. табл. 2).

Присутність легалону (як водорозчинного компонента плодів розторопші) знижувала рівень транспорту глюкози на 19 % порівняно з контролем, проте невірогідно через великі

розкиди від середньої (17,7 % проти 15,4 % у контролі, див. табл. 2).

Внесення в середовище сумарного екстракту календули також призводило до вірогідного інгібувального ефекту на транспорт глюкози в тонку кишку щурят-нащадків: на 55 % ((12,25±2,40) ммоль/л проти (27,39±4,23) ммоль/л; $p=0,015$, див. табл. 2), при цьому розкиди від середньої зростали на 23 % (20,1 % проти 15,4 % у контрольній групі).

Отже, обидва сумарні екстракти вірогідно інгібують глюкозну транспортну систему еритроцитів нащадків щурів, що були опромінені натще, а після опромінення отримали розторопшу в їжі, тимчасом як обидва фітопрепарати на основі розторопші (як водо-, так і жиророзчинний) не виявляють такого ефекту. Вочевидь, у складі сумарного екстракту розторопші обидва компоненти знаходяться у певних відносинах, що надає йому відповідні властивості, відмінні від властивостей кожного з компонентів окремо. Дійсно, ціле не є проста сума його компонентів.

Слід звернути увагу на абсолютні показники рівня транспорту глюкози в усіх досліджуваних групах: вони досить низькі, навіть у контрольній групі (порівняно з інтактними щурятами (1-ша група, див. табл. 1) — в 1,7 разу), а в групах з використанням сумарних екстрактів (як розторопші, так і (особливо) календули) знаходяться на межі активного транспорту (14,68 і 12,25 ммоль/л відповідно, див. табл. 2). Отже, за даних умов сумарні екстракти перешкоджають надходженню енергетичного субстрату до організму нащадків опроміненіх щурів. При цьому сумарний екстракт розторопші сприяє найбільшій стабілізації роботи глюкозної транспортної системи серед усіх досліджуваних груп, і навіть контрольної (див. табл. 2). Натомість окремі

фітопрепарати розторопші (як водо-, так і жиророзчинні) не змінюють рівня активності глюкозної транспортної системи, але розбалансовують її роботу. Отже, на перший погляд, виникають сумніви щодо доцільності застосування розторопші одразу після опромінення самців щурів через її інгібувальний вплив на транспорт глюкози у їх нащадків. Але в аналогічній серії експериментів з використанням самців щурів, опроміненіх натще, що отримали розторопшу одразу після опромінення, та самиць, які вживали розторопшу протягом терміну лактації (4-та група, див. табл. 1), було отримано утричі вищі показники транспорту глюкози в кишку їх нащадків, які на 39 % перевищували показники інтактної групи (1-ша група, див. табл. 1). Отже, саме вживання самицями розторопші протягом лактації сприяє трикратній стимуляції роботи глюкозної транспортної системи у їх нащадків. Це підтверджує гендерний ефект розторопші, який було описано раніше [10].

Таким чином, вживання плодів розторопші самцями щурів після опромінення призводить до гальмування транспорту глюкози в тонку кишку їх нащадків та інтактних самиць в експериментах *in vitro* майже удвічі, при цьому фітопрепарати розторопші (як водо-, так і жиророзчинний) не змінюють його рівень, але дестабілізують його роботу. Найбільший гальмівний ефект виявляє сумарний екстракт календули — це добре узгоджується з даними, що були отримані нами раніше. Отже, навіть на фоні вживання плодів розторопші самцями після опромінення *in vivo* екстракт календули виявляє свій гальмівний ефект на систему транспорту глюкози у їх нащадків *in vitro*.

Висновки

1. Одноразове вживання мелених плодів розторопші



самцями щурів після опромінення призводить до інгібування транспорту глюкози в тонку кишку їх нащадків та інтактних самиць на 43 % порівняно з інтактною групою та водночас до його стабілізації. Одноразове вживання мелених плодів розторопші самцями щурів після опромінення та щоденне вживання їх самицями протягом лактації призводить до стимуляції глюкозної транспортної системи у їх нащадків утричі, майже не змінюючи стабільності її роботи. Показники транспорту глюкози у нащадків є стабільними в різних групах тварин у різних експериментах.

2. Фітопрепарати на основі розторопші (як водо-, так і жиророзчинні) не змінюють рівня транспорту глюкози в тонку кишку нащадків самців щурів, що вжили плоди розторопші одразу після опромінення, натомість спричинюють його дестабілізацію. На відміну від них сумарні екстракти розто-

ропші та (особливо) календули вірогідно гальмують транспорт глюкози в тонку кишку нащадків до нижньої межі активної компоненти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Huseini H. F. The efficacy of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial / H. F. Huseini, B. Larijani, R. Heshmat [et al.] // *Phytotherapy Results*. – 2006. – Vol. 20, N 12. – P. 1036–1039.

2. Tamayo C. Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.) / C. Tamayo, S. Diamond // *Integrative Cancer Therapies*. – 2007. – N 6. – P. 146–157.

3. Effect of silymarin on kidneys of rats suffering from alloxan-induced diabetes mellitus / C. Soto, J. Pérez, V. García [et al.] // *Phytomedicine*. – 2010. – Vol. 17., N 14. – P. 1090–1094.

4. *Silymarin* and milk thistle extract may prevent the progression of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats / G. Vessal, M. Akmal, P. Najafi [et al.] // *Ren Fail*. – 2010. – N 32 (6). – P. 733–739.

5. Сторчило О. В. Дослідження радіопротекторної дії плодів розторопші плямистої на транспорт глюкози в тонкій кишці нащадків опромі-

нених щурів / О. В. Сторчило // *Досягнення біології та медицини*. – 2008. – № 2 (12). – С. 33–37.

6. Сторчило О. В. Модифікація жовчю впливу рослинних екстрактів на транспорт вуглеводів у нащадків опромінених тварин / О. В. Сторчило, О. А. Багірова // *Одеський медичний журнал*. – 2008. – Т. 106, № 2. – С. 13–18.

7. Уголев А. М. Аккумулирующий препарат слизистой – новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку / А. М. Уголев, Д. Р. Жигуре, Е. Е. Нуркс // *Физиологический журнал СССР*. – 1970. – Т. 56, № 11. – С. 1638–1641.

8. Пат. 10460 Україна, МПК (2007) А61К35/78. Спосіб корекції функціонального стану транспортних систем тонкої кишки / Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А.; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № u2005 04145; заявл. 29.04.05; опубл. 15.11.05, Бюл. № 11.

9. Scott T. A. The determination of hexoses with antrone / T. A. Scott, E. H. Melvin // *Analyt. Chem*. – 1953. – N 25. – P. 1656–1658.

10. Сторчило О. В. Гендерні ефекти закріплення порушень функціональної активності тонкої кишки нащадків опромінених самців щурів та їх фармакокорекція / О. В. Сторчило // *Вісник Одеського національного університету*. – 2010. – Т. 15, вип. 17. Біологія. – С. 112–120.

УДК 615.9:615.281:577.112.382-389

О. Є. Ткаченко, М. О. Карацуба, Л. Б. Бондаренко

ЗМІНИ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ В ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ВИСОКИХ ДОЗ ТУБЕРКУЛОСТАТИКА

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», Київ

Вступ

За останні роки знову зростає увага до детального вивчення піразинаміду, який є важливим компонентом сучасної короткотермінової хіміотерапії туберкульозу [1; 2]. Відбувається також переоцінка токсичності даного препарату [2]. Однак при цьому основна увага дослідників зосереджена на вивченні гепатотоксичності піразинаміду, тимчасом як його ефект на легеневу тка-

нину та протікання у ній метаболічних процесів охарактеризовані далеко не повно.

Було досліджено вплив даного препарату на вуглеводно-фосфорний обмін у легенях і показано, що при введенні піразинаміду знижується вміст піровиноградної кислоти, АТФ та креатинфосфату при одночасному зростанні лактату, неорганічного й кислоторозчинного фосфору [3]. Такі глибокі зміни обміну речовин можуть негативно впливати на функ-

ціонування органа та перебіг захворювання у ньому.

Слід зазначити, що інтенсивність метаболічних процесів, зокрема енергетичного обміну, біосинтезу та катаболізму амінокислот і білків, здатна суттєво впливати не тільки на розвиток та перебіг патологічних процесів у легенях [4], але і на біологічну дію самого піразинаміду [5]. Це зумовлює необхідність комплексної оцінки стану метаболічних процесів у легеневій тканині при вве-

