

¹Тернопільський національний технічний університет ім. Івана Пулюя
вул. Руська 56, Тернопіль 46001, Україна

²Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, Тернопіль 46001, Україна

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ТКАНИНАХ ЩУРІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ ТЕТРАЦИКЛІНОМ І ЕТИЛОВИМ АЛКОГОЛЕМ ТА ПРИ КОРЕКЦІЇ

Досліджували стан перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові та печінці самців і самок білих щурів за умов гострого тетрациклінового гепатиту (ГТГ) (500 мг/кг (0,5 LD₅₀), підгострого алкогольного ураження печінки (ПАУП) (7 мл/кг) і сумісній патології та вивчали можливість корекції виявлених змін біологічно активною добавкою "Альфа+омега" (0,5 мл/кг). Інтотоксикація етиловим алкоголем і тетрацикліном у самців та самок щурів має односпрямований характер, особливо при сумісному задаванні, що проявляється зростанням вмісту ДК та МДА у плазмі їх крові та печінці. Вміст діє нових кон'югатів та малонового диальдегіду плазмі крові та печінці самок білих щурів більшою мірою зростає в умовах ПАУП, а у самців – ГТГ. Введення БАД "Альфа+омега" білим щурам в умовах ПАУП і (або) ГТГ ефективніше знижує вміст ДК та МДА у плазмі крові та печінці самок, ніж у самців.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, стать, щури, тетрациклін, етиловий алкоголь, плазма крові, печінка

Одним з етіолого-патогенетичних механізмів розвитку патологічних станів організму є вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) [3-6]. Окиснювальні процеси проходять постійно, проте їх зміни залежать від ряду факторів: віку, статі, органу чи тканини, імунітету, супутніх захворювань та ін. [3, 10, 11, 17]. При дослідженні механізмів ПОЛ у біологічних мембранах і рідких середовищах виявлено групу агентів, які безпосередньо взаємодіють з вільними радикалами. Це, так звані, істинні антиоксиданти: токоферол, гормони: тироксин, стероїдні гормони і численні синтетичні сполуки, такі як гідрохінон, нафтоли, іонол та інші [4, 15]. Основний представник ліпідних антиоксидантів – токоферол – є універсальним протектором всіх клітинних мембран, незалежно від типу тканини, що пов'язано з його високою антирадикальною активністю [4, 15, 17]. Відомо, що токоферол, як і ретинол як антиоксидант є у складі багатьох біологічно активних добавок [15]. Також доведено, що інгібіторами ПОЛ є власне стероїдні гормони, причому естрогени, на відміну від андрогенів, володіють вираженою антиокислювальною активністю [17]. У зв'язку з цим значний інтерес становить дослідження рівня ПОЛ у тканинах самців і самок, які відрізняються стероїдним профілем.

Враховуючи роль печінки в метаболізмі хімічних речовин, включно лікарських, можна стверджувати, що усі вони за певних умов викликають її ураження [1]. Незважаючи на постійне декларування високої безпечності тетрацикліну, який вже понад 40 років широко використовується в ряді країн, останнім часом зростає кількість повідомлень про його гепатотоксичність [2]. Клінічний досвід і результати експериментальних досліджень щодо прийому тетрацикліну, особливо у великих дозах, вказують на здатність його викликати серйозні ускладнення, в першу чергу в печінці. Проте відмінностей у впливі тетрацикліну на ПОЛ, які є одним механізмів розвитку патологічного процесу, у тканинах в особин різної статі у науковій літературі недостатньо [1]. З іншого боку, «потенційний соціальний гепатотоксин» алкоголь створює "сприятливий" фон для сильнішого ураження печінки за комбінованої дії з іншими ксенобіотиками, включно медикаментозними [13]. З огляду на статистичні відмінності даних щодо захворюваності на гепатити різного генезу у жінок та чоловіків [1] і проведення більшості експериментальних досліджень на самцях лабораторних тварин, актуальним

вважається дослідження статевої особливості ПОЛ як в нормі, так і при інтоксикації ксенобіотиками.

Метою роботи було дослідження рівня ПОЛ у крові та печінці самців і самок білих шурів в нормі, на тлі підгострої алкогольної інтоксикації та гострого тетрациклінового гепатиту і при корекції біологічно активною добавкою (БАД) "Альфа+омега". БАД містить поліненасичені жирні кислоти родини ω -3 риб'ячого жиру та лляної олії, вітаміни А та Е, мікроелементи цинк і селен [16].

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проведені на безпородних статевозрілих 6 місячних білих шурах, яких методом рандомізації розділили на 5 груп кожної статі по 5 тварин у кожній групі: 1-ша група – контрольні тварини; 2-га – тварини з підгострим алкогольним ураженням печінки (ПАУП); 3-тя – тварини з гострим тетрацикліновим гепатитом (ГТГ); 4-та – тварини з ГТГ викликаним на фоні ПАУП; 5-та – тварини з ГТГ викликаним на фоні ПАУП, яким вводили БАД "Альфа+омега" внутрішньошлунково за допомогою зонда з розрахунку 0,5 мл/кг маси тіла через 1 год після введення отрути протягом 14 діб від початку інтоксикації ксенобіотиками. Модель ПАУП одержували шляхом повторного внутрішньошлункового введення етанолу в дозі 7 мл/кг маси протягом 7 діб [8]. Модель ГТГ у тварин викликали шляхом внутрішньошлункового введення тетрацикліну за допомогою зонда в дозі 500 мг/кг (0,5 LD₅₀) у вигляді суспензії в 1 % розчині крохмального гелю 1 раз на добу впродовж 5 діб [2].

Тварин декапітували під тіопенталовим наркозом. Для досліджень використовували кров та зразки печінки. У плазмі крові та гомогенаті печінки визначали вміст первинних та вторинних продуктів ПОЛ: дієнових кон'югатів (ДК) – спектрофотометричним методом [18], маленового діальдегіду (МДА) – методом, що базується на утворенні забарвленого комплексу при взаємодії МДА з тіобарбітуровою кислотою [7].

Всі досліди на тваринах проводили у відповідності з "Правилами використання лабораторних експериментальних тварин" [9]. Одержані цифрові дані опрацьовували статистично [12].

Результати досліджень та їх обговорення

З наведених у таблиці даних видно, що у клінічно здорових самців і самок білих шурів (I група) вміст ДК і МДА статево- і тканино- специфічні. Так, у плазмі крові вміст ДК і МДА як у самців, так і самок є меншим, ніж у печінці. Разом з тим, вміст ДК і МДА у плазмі крові і печінці самок більший, ніж у самців, що може бути пов'язано з різним стероїдним профілем, яким впливає на ПОЛ [19]. З іншого боку, у загальних ліпідах печінки самок шурів порівняно з самцями виявлено більший вміст ПНЖК родини ω -3 [14]. Цим можна пояснити їх більшу схильність до модифікацій, зокрема за рахунок самоокиснення.

При експериментальній підгострій алкогольній інтоксикації та гострому тетрацикліновому гепатиті виявлено істотне зростання вмісту продуктів ПОЛ у шурів, яке характеризується органно-тканинними та статевими відмінностями. Так, вміст ДК у плазмі крові самців 2-ї, 3-ї та 4-ї груп був більшим відповідно у 1,15; 1,54 та 1,66 рази, у печінці – в 1,26; 1,46 та 1,67 рази ($p < 0,05$), а у плазмі крові самок – відповідно у 1,44; 1,32 та 1,71 рази ($p < 0,05$), у печінці – в 1,37; 1,24 та 1,93 рази ($p < 0,05$) відносно тварин контрольної групи. Щодо МДА, то його вміст також зростав і у плазмі крові самців 2-ї, 3-ї та 4-ї груп був більшим відповідно у 1,20; 1,28 та 1,54 рази ($p < 0,05$), у печінці – в 1,25; 1,48 та 1,66 рази, а у плазмі крові самок – відповідно у 1,30; 1,12 та 1,59 рази ($p < 0,05$), у печінці – в 1,53; 1,30 та 1,81 рази ($p < 0,05$), порівняно з контрольними тваринами відповідної статі. Отримані дані свідчать про більший вплив етилового алкоголю на вміст ДК та МДА у плазмі крові та печінці самок білих шурів, тоді як у самців збільшення вмісту цих продуктів ПОЛ обумовлено більшою мірою впливом тетрацикліну. Виявлені відмінності ймовірно обумовлені статевими особливостями ліпідного обміну як у нормі, так і при отруєнні ксенобіотиками [14]. Зростання вмісту продуктів ПОЛ у печінці та плазмі крові тварин за отруєння етиловим алкоголем та тетрацикліном можна пояснити пошкодженням мембранних структур, включно гепатоцитів, токсичними метаболітами внаслідок пероксидації фосfolіпідів і поліненасичених жирних кислот.

Вміст ДК і МДА у плазмі крові та печінці щурів різної статі при отруєнні тетрацикліном і (або) алкоголем та при введенні БАД (M±m, n=5)

Стать тварин	Група тварин	Плазма крові		Печінка	
		ДК, у.о.	МДА, мкмоль/л	ДК, у.о.	МДА, мкмоль/л
Самці	I Інтактна Контроль	5,37±0,45	7,31±0,47	6,73±0,52	8,53±0,54
	II ПАУП	7,24±0,63*	8,75±0,61*	8,45±0,41*	10,63±0,75*
	III ГТГ	8,27±0,61*	9,33±0,52*#	9,32±0,54*#	12,63±0,78*#
	IV ПАУП + ГТГ	8,93±0,74*#	11,25±0,48*#	10,67±0,62*#	14,16±0,89*#
	V ПАУП + ГТГ „Альфа+омега”	6,46±0,52#	8,16±0,41	7,82±0,43#	9,87±0,65
Самки	I Інтактна Контроль	5,76±0,34	7,84±0,51	7,15±0,42	9,09±0,42
	II ПАУП	8,32±0,66*#	10,21±0,68*#	9,78±0,57*#	13,93±0,52*#
	III ГТГ	7,60±0,53*#	8,72±0,64*	8,92±0,74*	11,82±0,80*
	IV ПАУП + ГТГ	9,82±0,65*#	12,47±0,84*#	13,78±0,52*#	16,45±0,59*#
	V ПАУП + ГТГ „Альфа+омега”	6,14±0,43	8,75±0,57	8,36±0,60	10,86±0,71

Примітки: * - вірогідні відмінності у досліджуваних показниках у плазмі крові тварин 2-ї, 3-ї та 4-ї груп порівняно з їх вмістом у плазмі крові тварин 1-ї групи (p<0,05); # - вірогідні відмінності у досліджуваних показниках у плазмі крові тварин 2-ї, 3-ї та 4-ї груп порівняно з їх вмістом у плазмі крові тварин 5-ї групи (p<0,05)

Необхідно також відмітити, що гепатотоксична дія етилового алкоголю та тетрацикліну, при їх сумісному задаванні зумовлювала значніші зміни вмісту продуктів ПОЛ у плазмі крові та печінці незалежно від статі. З отриманих даних випливає, що етиловий алкоголь і тетрациклін потенціюють гепатотоксичну дію один одного, що проявляється у вираженому зростанні ПОЛ.

Аналіз експериментальних даних показав, що задавання впродовж 14 діб БАД “Альфа+омега” тваринам 5-ї групи приводило до нормалізації вмісту ДК і МДА у плазмі крові та печінці самців і самок білих щурів з гострим тетрацикліновим гепатитом, викликаним на фоні підгострого алкогольного ураження печінки. При цьому більш позитивним такий вплив був у самок, ніж у самців.

Отримані результати вказують на статеві особливості вмісту продуктів ПОЛ у печінці та плазмі крові білих щурів у нормі, на тлі підгострої алкогольної інтоксикації та гострого тетрациклінового гепатиту та при корекції біологічно активною добавкою “Альфа+омега”.

Висновки

1. Інтоксикація етиловим алкоголем і тетрацикліном самців і самок білих щурів має одновекторний характер впливу на вміст дієвих кон'югатів та малонового діальдегіду у плазмі їх крові та печінці, що проявляється його зростанням.
2. При сумісному задаванні етиловий алкоголь потенціює дію тетрацикліну, що призводить до більш виражених змін ПОЛ у печінці і плазмі крові як самиць, так і самок, ніж при окремому задаванні кожного.
3. Вміст ДК та МДА у плазмі крові та печінці самок білих щурів більшою мірою зростає при інтоксикації етиловим алкоголем, а у самців – при інтоксикації тетрацикліном.
4. Введення БАД “Альфа+омега” білим щурам в умовах інтоксикації етиловим алкоголем і тетрацикліном ефективніше знижує вміст дієвих кон'югатів та малонового діальдегіду у плазмі крові та печінці самок, ніж у самців.

Перспективи подальших досліджень. Науково-практичний інтерес становить застосування біологічно активної добавки “Альфа+омега” у клінічній медицині при патології печінки за умов інтоксикації ксенобіотиками різного генезу з урахуванням статевих особливостей перекисного окиснення ліпідів.

1. *Бабак О. Я.* Современные представления о лекарственно-индуцированном поражении печени / О. Я. Бабак // *Здоров'я України.* – 2007. – 20(1). – С. 34–36.
2. *Баган Н. Ю.* Функционально-биохимическая характеристика и экспериментальная фармакотерапия тетрациклиновых поражений печени / Баган Н. Ю. : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – Київ, 1991. – 28 с.
3. *Балаболкин М. И.* Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета (лекция) / М. И. Балаболкин, М. Е. Клебанова // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2000. – № 3. – С. 29–34.
4. *Бобырев В. Н.* Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей – основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами / В. Н. Бобырев, В. Ф. Почернява, С. Г. Стародубцев [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1994. – Т. 57, № 1. – С. 47–54.
5. *Владимиров Ю. А.* Роль нарушений липидного слоя мембран в развитии патологических процессов / Ю. А. Владимиров // *Пат. физиология и эксперим. терапия.* – 1989. – № 12. – С. 4–7.
6. *Владимиров Ю. А.* Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // *Соросовский Образовательный Журнал.* – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.
7. *Гаврилов В. Б.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В. Б. Гаврилов, А. П. Гаврилова, Л. М. Мажуль // *Вопр. мед. химии.* – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118–122.
8. *Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)* / За ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена. – 2001. – С. 115–128.
9. *Кожем'якін Ю. М.* Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – Київ : Авіцена, 2002. – 156 с.
10. *Козак М. В.* Половые различия уровня перекисного окисления липидов белых крыс в норме и его изменения после гонадэктомии и введения токоферола / М. В. Козак // *Вопросы медицинской химии.* – 2000. – № 6. – С. 16–19.
11. *Кондратенко Е. И.* Функциональные взаимосвязи эндокринных и свободнорадикальных процессов у крыс разного пола при изменении освещения / Е. И. Кондратенко. – Астрахань : Изд-во АГУ, 2003. – 194 с.
12. *Ланкин Г. Ф.* Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.
13. *Маевская М. В.* Алкогольная болезнь печени / М. В. Маевская // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2001. – № 1. – С. 4–8.
14. *Недошитко Х. Ю.* Статеві особливості жирнокислотного складу ліпідів печінки за умов її експериментального ураження та при корекції / Х. Ю. Недошитко, О. С. Покотило // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2010. – № 2. – С. 15–17.
15. *Окислительный стресс.* Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. – М. : Слово, 2006. – 556 с.
16. Пат. України № 14794. Біологічно активна харчова добавка “Альфа+Омега” / Покотило О.С. – № 200611181 ; заявл. 23.10.2006; опубл. 10.06.2007, Офіційний бюллетень “Промислова власність” № 8.
17. *Сергеев П. В.* Стероидные гормоны / В. П. Сергеев. – М. : Наука, 1984. – С. 174–182.
18. *Стальная И. Д.* Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // *Современные методы в биохимии* // Под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина. – 1977. – С. 63–64.
19. *Талакин Ю. Н.* Показатели перекисного окисления липидов у белых крыс / Ю. Н. Талакин, Н. В. Гриднева, Л. А. Иванова [и др.] // *Гигиена и санитария.* – 1991. – № 1. – С. 58–62.

О.С. Покотило¹, Х.Ю. Недошитко²

¹Тернопольский национальный технический университет им. Ивана Пулюя, Украина

²Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ТЕТРАЦИКЛИНОМ И ЭТИЛОВЫМ АЛКОГОЛЕМ И ПРИ КОРРЕКЦИИ

Исследовали состояние перекисного окисления липидов в плазме крови и печени самцов и самок белых крыс в условиях острого тетрациклинового гепатита (ОТГ) (500 мг/кг) (0,5 LD50), подострого алкогольного поражения печени (ПАПП) (7 мл/кг) и совместной патологии, а также изучали возможность коррекции выявленных изменений биологически активной добавкой "Альфа+омега" (0,5 мл/кг). Интоксикация этиловым алкоголем и тетрациклином у самцов и самок крыс имеет однонаправленный характер, особенно при совместном применении, что выражалось повышением содержания ДК и МДА в плазме их крови и печени. Содержание ДК и МДА в плазме крови и печени самок белых крыс в большей степени возрастает в условиях ПАПП, а у самцов – ОТГ. Введение БАД "Альфа + омега" белым крысам в условиях ПАПП и (или) ОТГ эффективнее снижает содержание ДК и МДА в плазме крови и печени самок, чем у самцов.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, пол, крысы, тетрациклин, этиловый алкоголь, плазма крови, печень

O.S. Pokotylo, H.Yu. Nedoshytko

¹Ivan Pul'uj Ternopil National Technical University, Ukraine

²I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

SEXUAL PECULIARITIES OF LIPID PEROXIDATION IN RAT TISSUES UNDER TOXIC DAMAGE TETRACYCLINE AND ETHYL ALCOHOL AND TO CORRECT

Studied the status of lipid peroxidation in plasma and liver of male and female white rats under acute hepatitis tetracycline (AGT) (500 mg/kg (0,5 LD50), subacute alcoholic liver damage (SALD) (7 ml/kg) and joint pathology and considered the possibility to correct the changes in dietary supplement "Alpha + Omega" (0,5 ml/kg). Ethyl alcohol intoxication and tetracycline in male and female rats is unidirectional in nature, especially when set the joint, which manifests itself increase the quantity of DC and MDA in plasma of their blood and liver. DC and MDA content in plasma and liver of female rats are more increases in SALD, and in males - AGT. Introduction Supplements "Alpha + Omega" in white rats in SALD and (or) effectively reduces AGT content control and MDA in blood plasma and liver of females than in males.

Keywords: lipid peroxidation, sex, rats, tetracycline, ethyl alcohol, blood plasma, liver

Рекомендує до друку

О.Б. Столяр

Надійшла 06.02.2011