

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ “АЛЬТАН” І “ЕЛГАЦИН” НА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ ЗДОРОВИХ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

Л.В. Яковлєва, І.В. Карбушева

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: старіння; елаготаніни; міокард; печінка; антиоксидантна система

Наведені результати вивчення впливу поліфенольних препаратів “Альтан” і “Елгацин”, отриманих із суплідь вільхи клейкої і сірої вченими НФаУ, на активність процесів перекисного окиснення ліпідів і стан антиоксидантної системи здорових щурів різного віку. Встановлено, що процес природного старіння печінки і міокарда супроводжується порушенням рівноваги перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС). Співставлення виразності вказаних вікових порушень у печінці та міокарді старих 24-місячних тварин показало більш глибокі зміни у міокарді, що підтверджує дані про різні темпи старіння у різних органах. Альтан і елгацин нормалізували порушену з віком рівновагу ПОЛ/АОС у печінці і міокарді відповідно, що характеризувалось активацією системи антиоксидантного захисту. Отримані результати свідчать про геропротекторні властивості елаготанінівмісних засобів альтану і елгацину та переконують у перспективності проведення подальших досліджень з метою створення на їх основі геропротекторних препаратів.

Демографічна ситуація, яка склалася в Україні та у всьому світі, характеризується прискореним темпом старіння населення. За останні 30 років кількість осіб, старших за 60 років, збільшилась з 11 % до 20,5 % [2]. Категорія людей похилого віку характеризується підвищеним рівнем серцево-судинної патології, хвороб нервової, кістково-м'язової систем та органів травлення переважно хронічного характеру з атипівим перебігом і тривалим періодом одужання. Крім того, для похилих пацієнтів характерною є множинність патології. Середня кількість захворювань (основне і супутні) на одного хворого похилого віку складає 5,2 [2]. Таким чином, пацієнти похилого віку більше, ніж інші потребують медичної допомоги і соціального забезпечення, що призводить до підвищення витрат держави на охорону здоров'я. У зв'язку з цим актуальним є проведення науково-

вих розробок, спрямованих на дослідження механізмів старіння з метою пошуку геропротекторів — засобів, які здатні гальмувати вікові зміни організму і подовжувати тривалість життя.

Серед існуючих теорій старіння однією з найбільш досліджених є вільнорадикальна теорія, згідно з якою причиною вікових уражень клітин є вільні радикали [11, 12, 14, 18]. З точки зору цієї теорії перспективним є пошук геропротекторів серед речовин з антиоксидантними властивостями.

Об'єктами наших досліджень обрані поліфенольні препарати “Альтан” і “Елгацин”, отримані з суплідь вільхи клейкої і сірої вченими НФаУ разом зі співробітниками Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу. Альтан та елгацин — представники дубильних речовин гідролізуємої групи, що розрізняються між собою структурою елаготанінів. Альтан — похідний елаготанінів димерної струк-

тури. Елгацин містить аглікони елаготанінів — елагову і валонієву кислоти, а також продукти їх взаємодії. У доклінічних дослідженнях, проведених на базі ЦНДЛ НФаУ, в умовах *in vitro* та *in vivo* встановлені виразні антиоксидантні властивості альтану і елгацину. Вказане обумовило доцільність вивчення їх геропротекторної дії, що стало метою даної роботи.

За сучасними уявленнями старіння — закономірний руйнівний процес, що проходить на різних рівнях: молекулярному, клітинному, тканинному, органному, цілого організму. При цьому у різних органах вікові зміни відбуваються з різною швидкістю [9, 13, 16, 17]. У зв'язку з цим представляло інтерес дослідження активності перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи у печінці та міокарді здорових щурів різного віку, а також впливу на них альтану та елгацину.

Завдяки неспецифічному механізму дії обидва препарати у доклінічних дослідженнях проявили як гепато-, так і кардіопротек-

Л.В. Яковлєва — доктор фарм. наук, професор, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

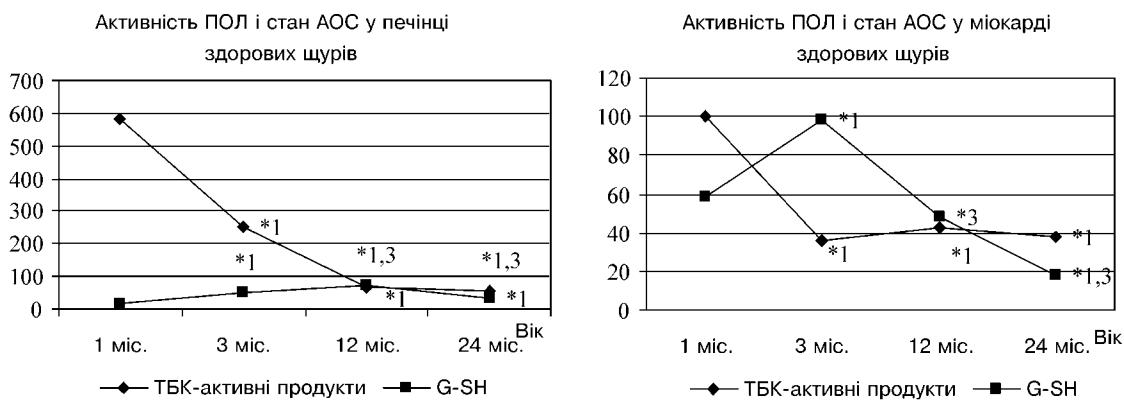


Рис. 1. Вікова динаміка процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у печінці та міокарді здорових щурів різного віку, n = 10

Примітки:

1) * 1 — відхилення вірогідне по відношенню до 1-місячних тварин, p≤0,05;

2) * 3 — відхилення вірогідне по відношенню до 3-місячних тварин, p≤0,05;

3) * 12 — відхилення вірогідне по відношенню до 12-місячних тварин, p≤0,05.

торну дію на тваринах репродуктивного віку. Разом з тим порівняння ефективності алтантану і елгацину дозволило виявити більш виражену гепатопротекторну дію для алтантану і кардіопротекторну — для елгацину [6]. У зв'язку з цим у завдання дослідження входило вивчення впливу алтантану на активність ПОЛ і стан АОС у печінці, елгацину — у міокарді щурів різного віку.

Матеріали та методи

У досліді використовували 280 білих безпородних щурів самців різного віку. Вибір вікових періодів тварин для дослідження проводили з урахуванням їх співвідношення з віком людини [4]: статевонезрілий вік (0,5-1,5 міс.) — 4-7 років; пубертатний (2,5-4 міс.) — 14-17 років; репродуктивний (5-7 міс.) — 20-24 років; зрілий ранній (10-15 міс.) — 31-43 роки; зрілий пізній (16-20 міс.) — 45-55 років; старий (21-26 міс.) — 56 і більше років.

Відповідно до наведених даних використовували щурів наступних вікових груп: статевонезрілі (1,5 міс.), пубертатного віку (3 міс.), зрілого віку (12 міс.) і старі (24 міс.). Кожна вікова група включала 3 підгрупи по 10 тварин у кожній: 1-а — інтактні тварини; 2-а — щури, які протягом 1-го місяця отримували елгацин у дозі 1 мг/кг; 3-я — щури, які протягом 1-го місяця отриму-

вали алтантан у дозі 1 мг/кг. Доза елгацину і алтантану встановлена у доклінічних дослідженнях як найбільш ефективна за антиоксидантною дією [6].

Препарати вводили внутрішньошлунково кожного дня у вигляді водної суспензії натще. Активність ПОЛ у гомогенаті печінки і міокарда оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів, стан АОС — за рівнем відновленого глутатіону (G-SH) [1]. Статистичну обробку результатів проведених досліджень проводили за допомогою параметричного коефіцієнта Стьюдента (t).

Результати та їх обговорення

Серед інтактних тварин досліджених вікових груп найбільшу активність процесів ПОЛ відмічали у печінці та міокарді статевонезрілих щурів (1,5 міс.), що можна пояснити високою активністю метаболічних процесів, пов'язаною з активним ростом і оновленням клітин у дитячому віці (рис. 1). На сьогодні доведена важлива регуляторна функція вільних радикалів у багатьох фізіологічних процесах, перш за все, у процесах катаболізму старих молекул і синтезу нових. За участю вільних радикалів відбувається окиснення ліпідів та білків, що полегшує дію ферментів деградації — фосфоліпаз і протеаз. З іншого боку, активні форми кисню бе-

рутуть участь у постійному синтезі нових молекул, зокрема, лейкотрієнів, тромбоксанів, простагландинів [5]. Таким чином, беручи участь у катаболізмі та синтезі, вільні радикали сприяють адаптації клітин до нових умов середовища.

В інших вікових групах активність ПОЛ як у печінці, так і у міокарді була достовірно нижчою, ніж у статевонезрілих тварин.

При цьому динаміка активності ПОЛ у печінці і міокарді дещо відрізнялась. У печінці щурів пубертатного віку (3 міс.) базальний рівень активності ПОЛ достовірно знижувався по відношенню до 1,5-міс. тварин. Пубертатний вік характеризується перебудовою ендокринної, нервової та інших систем регуляції, а також активним дозріванням репродуктивної системи. Очевидно, зниження активності ПОЛ у пубертатному віці можна пояснити регуляторною функцією статевих гормонів, для яких встановлені антиоксидантні властивості [3, 10]. У зрілих і старих інтактних щурів (12 і 24 міс.) рівень ТБК-активних продуктів у печінці був достовірно нижчий, ніж у статевонезрілих і пубертатного віку (1,5 і 3 міс.) тварин, що свідчить про стабілізацію інтенсивності обмінних процесів у печінці з віком.

У міокарді інтактних щурів пубертатного віку також спостерігали зниження інтенсивності ПОЛ

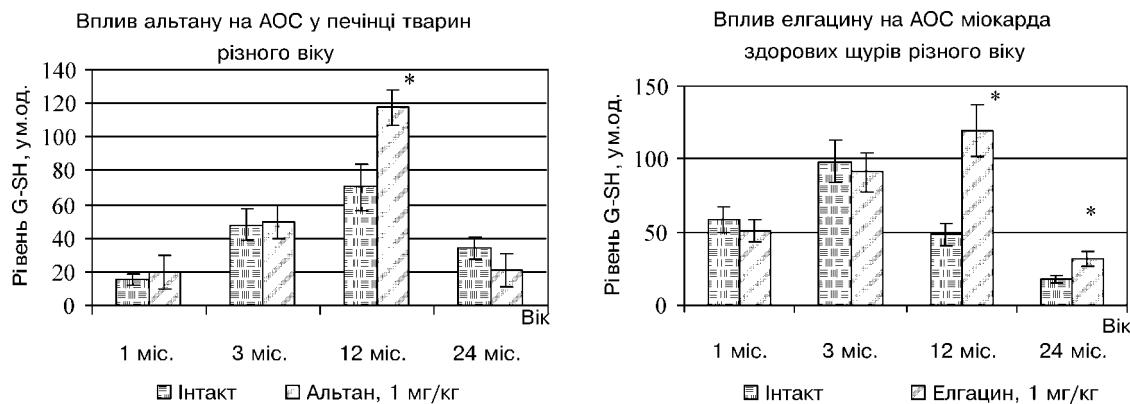


Рис. 2. Вплив альтану та елгацину на активність перекисного окиснення ліпідів і стан антиоксидантної системи здорових щурів різного віку, $n = 10$

Примітка: * — відхилення вірогідне по відношенню до інтактного контролю, $p \leq 0,05$

по відношенню до статевонезрілих (рис. 1). Однак, на відміну від печінки, у міокарді такий рівень ПОЛ зберігався до 24-х місяців. Це можна пояснити тим, що старіння міокарда характеризується більш вираженою активністю обмінних процесів у порівнянні з печінкою.

Паралельно спостерігалась вікова динаміка стану АОС. У печінці та міокарді інтактних тварин на тлі високої активності процесів ПОЛ спостерігали зниження рівня G-SH, пов'язане з недостатнім розвитком ферментативних білоксинтетичних систем печінки і високим рівнем споживання G-SH. При переході тварин у пубертатний період розвитку відбувається підвищення вмісту G-SH як у печінці, так і у міокарді.

При старінні динаміка стану АОС у печінці і міокарді відрізняється. У печінці 12-ти і 24-місячних щурів рівень G-SH знижувався у порівнянні з 3-місячними щурами, однак він залишався на достовірно вищому рівні, ніж у статевонезрілих тварин. У міокарді 12-ти і 24-місячних щурів, навпаки, відбувалось достовірне зниження рівня G-SH у порівнянні зі статевонезрілими тваринами. Це характеризує більш високий рівень споживання глутатіону міокардом внаслідок підвищеної інтенсивності обмінних процесів, а також зниження надійності АОС з віком.

Таким чином, старіння міокарда характеризується більш вираженим дисбалансом системи ПОЛ / АОС

у порівнянні з печінкою. Отримані дані підтверджують той факт, що темпи старіння різних органів відрізняються. Це, у свою чергу, обумовлює частоту розвитку вікових захворювань, серед яких хвороби серцево-судинної системи займають провідне місце [19].

Більш виражені вікові зміни у міокарді порівняно з печінкою були встановлені нами також раніше при вивчені морфоструктури органів, що характеризувалось підвищеним колагеноутворенням у міокарді здорових 24-місячних щурів [9].

Введення здоровим тваринам різного віку альтану та елгацину в дозі 1 мг/кг протягом 1-го місяця достовірно не впливало на активність ПОЛ у печінці та міокарді (рис. 2).

Разом з цим відмічали виражені зміни стану АОС тварин. У вікових періодах, коли адаптаційні можливості збережені на нормальному фізіологічному рівні (1,5 і 3 міс.), альтан і елгацин не впливали на вміст глутатіону у печінці та міокарді відповідно. Тільки у зрілому віці (12 міс.) обидва препарати достовірно підвищували рівень G-SH порівняно з інтактними тваринами, оскільки у даний період відбувається різке зниження регуляторних процесів. Даний ефект альтану та елгацину можна розглядати як підвищення резистентності організму шляхом активації системи антиоксидантного захисту.

Як показали наші дослідження, альтан не впливав на стан АОС у печінці старих 24-місячних

тварин, що можна пояснити виснаженням систем регуляції. Очевидно, для впливу альтану на печінку старих щурів необхідно застосовувати препарат з більш раннього віку, а саме, починаючи з періоду, який відповідає початку розвитку вікових змін, що було підтверджено у нашому досліді на 12-ти місячних щурах. Це твердження співпадає з думкою інших авторів про пряму кореляцію між геропротекторними властивостями антиоксидантів і часом початку їх застосування [8].

На відміну від альтану елгацин достовірно підвищував вміст G-SH у міокарді старих 24-місячних щурів. Це можна пояснити як більш вираженим пригніченням системи глутатіону в міокарді старих інтактних тварин у порівнянні з печінкою, так і з більш високими антиоксидантними властивостями елгацину у порівнянні з альтаном, що було встановлено раніше [6].

Таким чином, вплив альтану та елгацину на активність ПОЛ і АОС у печінці та міокарді щурів різних вікових груп можна охарактеризувати як модулюючий та такий, що спрямований на усунення вікових змін співвідношення ПОЛ / АОС.

Отримані результати свідчать про геропротекторні властивості елаготаніновмісних лікарських засобів альтану і елгацину та переважно у перспективності проведення подальших досліджень з метою створення на їх основі геропротекторних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекоменд.* — С.Пб.: ИКФ Фолиант, 2000. — 104 с.
2. Безруков В.В., Вержиковська Н.В., Чайковська В.В. //Журн. АМН України. — 2002. — Т. 6, №1. — С. 93-106.
3. Вороніна Л.М., Десенко В.Ф., Мадієвська Н.М. *Біологічна хімія: Підруч.* / За ред. Л.М.Вороніної. — Х.: Основа; Вид-во НФАУ, 2000. — 608 с.
4. Гуськова Т.А. *Токсикология лекарственных средств.* — М.: Издательский дом Русский врач, 2003. — 154 с.
5. Сазонтова Т.Г. //Hypoxia Medical J. — 2002. — №1-2. — С. 2-9.
6. Сахарова Т.С. //Клінічна фармація. — 2001. — Т. 5, №1. — С. 64-67.
7. Яковлєва Л.В., Карбушева І.В. //Фармаком. — 2004. — №3. — С. 36-41.
8. Book review: *Proceeding of the International Symposium on Natural Antioxidants. Molecular Mechanism and Health effects, Beijing, June 20-24. — 1995 //Free radic. Biol. And Medic.* — 1997. — Vol. 22, №4. — P. 744.
9. Cutler R.G. *Evolutionary biology of aging and longevity in mammalian species. Aging and cell function.* — New York and London: Plenum Press, 1984. — P. 1-147.
10. Halliwell B. //Pathol. Biol. — 1996. — Vol. 44, №1. — P. 6-13.
11. Harman D. //J. Gerontol. — 1956. — Vol. 11. — P. 298-300.
12. Harman D. //Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 717. — P. 1-15.
13. Lee C.M., Weindruch R., Aiken J.M. //Free Radical Biol. Med. — 1997. — Vol. 22. — P. 4159-4164.
14. Massie H.R., Williams T.R. //Exp. Gerontol. — 1979. — Vol. 14. — P. 109-115.
15. Massie H.R., Williams T.R. //Gerontology. — 1980. — Vol. 26. — P. 16-25.
16. Papa S., Skulachev V.P. //Molec. Cell. Biochem. — 1997. — Vol. 174. — P. 305-319.
17. Sohal R.S., Brunk U.T. *Lipofuscin and Geroid Pigments / Ed. E.A.Porta.* — N. Y.: Plenum Press, 1989. — P. 17-26.
18. Sohal R.S., Weindruch R. //Science. — 1996. — Vol. 273. — P. 59-63.
19. Voitenko V.P. //Z. Gerontol. — 1985. — Vol. 18. — P. 48-51.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 05.07.2006 р.