

ГЕТАТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ЕКСТРАКТУ *S. coronata* ПРИ СВИНЦЕВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

¹Апихтіна О.Л., ²Коцюрuba А.В., ³Коркач Ю.П., ⁴Сокурєнко Л.М.,
⁴Скибінська Т.Р.

¹ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

²Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

³Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

⁴Національний медичний університет ім О.О. Богомольця

Резюме. У статті представлені результати експериментальних досліджень, які свідчать про гепатопротекторні властивості екстракту *S. coronata* при свинцевій інтоксикації. Після експозиції ацетатом свинцю спостерігалось в печінці дослідних тварин зміна рівня тіолів (зниження високомолекулярних та підвищення низькомолекулярних), істотне зростання генерації активних форм кисню, а також порушення в системі оксиду азоту, що може негативно вплинути на функціонування цього органу. Застосування екстракта *S. coronata* у щурів на фоні експозиції свинцю сприяло нормалізації рівня тіолів в печінці дослідних щурів, зниженню продукції АФК, нормалізації обміну оксиду азоту, що свідчить про його виражені гепатопротекторні властивості.

Ключові слова: свинець, гепатотоксична дія, екстракт *S. coronata*, фітоекдістероїди, профілактика.

Вступ. Широке промислове виробництво, хімізація побуту, розвиток автомобільної індустрії, різні техногенні катастрофи зумовлюють досить значне забруднення довкілля токсичними речовинами, в тому числі свинцем та іншими важкими металами [1]. ВООЗ визначила свинець та його сполуки одними із глобальних забруднювачів навколишнього середовища. Цей токсичний метал має високу біологічну активність та здатність до кумуляції – період напіввиведення його з крові та м'яких тканин становить близько 20 днів, а зі скелету – 20 років. Він чинить гемато-, нейро-, нефро- та кардіовазотоксичну дію, викликає вегетативний дисбаланс, порушує обмін порфіринів.

Профілактика свинцевої інтоксикації є однією з актуальних еколого-гігієнічних проблем, оскільки широке промислове виробництво, хімізація побуту, розвиток автомобільної індустрії, різні техногенні катастрофи зумовлюють досить значне забруднення довкілля токсичними речовинами, в тому числі свинцем.

У роботі досліджували гепатопротекторні властивості багаторічної рослини із родини Asteraceae Серпію увінчаного (*Serratula coronata*). Вона розповсюджена в Середній Азії, Східній Європі, на заході Сибіру та на Далекому Сході, росте переважно на трав'янистих схилах, степних луках і розріджених лісах лісової та степової зон [2]. Хімічний склад *S. coronata* рослини мало вивчений. Трава містить флавоноїди, сліди алкалоїдів, до 120 мг% аскорбінової кислоти. Амінокислотний

склад листків серпю увінчаного характеризується високим вмістом аспарагінової і глютамінової кислот та лейцину, а в бутонах визначається висока концентрація проліну [2,3]. Із *S. coronata*, вирощеної на території України, виділені фітоекдістероїди: 20-гідроксiekдізон (екдістерон), екдізон, поліподин В, інтегристерон А, птеростерон, 20,22-моноацетонід екдістерону і 2,3,20,22-діацетонід екдістерону [4]. Найбільший рівень екдістероїдів серед наземної частини рослини визначається в стеблових листях до настання цвітіння [2].

Молекули фітоекдістероїдів являють собою групу ліпофільних полігідроксильованих стероїдів. На даний час відома хімічна будова близько 30 екдістероїдів. Найбільш розповсюдженими серед них є: екдізон, екдістерон (20-гідроксiekдізон), понастерон, мурістерон, інкостерон, поліподин В та ін. [2]. Екдістерон та інші полігідроксильовані фітоекдістероїди мають схожість за хімічною структурою із гідроксипохідними вітаміну D₃: 1,25- та 1,24,25-дигідрокси-холекальциферолом, які являють є класичними стероїдними гормонами. У біосинтезі як холекальциферолу, так і екдістероїдів попередником є 7-дегідроксихолестерин [4].

Екдістероїди не є ендогенними речовинами для тварин, проте виконують екологічну регуляторну функцію в екосистемі, виступаючи у якості гормону линьки у комах, приймають участь у регуляції клітинного метаболізму у тварин, які знаходяться на низьких сходах еволюційного розвитку. Проте в організмі ссавців та людини дана група речовин також виконує регуляторну функцію – впливають на перебіг багатьох обмінних процесів, тим самим викликаючи цілий ряд фізіологічних ефектів [2, 4-6].

Загалом, виходячи із наявних результатів експериментальних та клінічних досліджень, фітоекдістероїди та рослинні препарати, що їх містять, володіють анаболічною, адаптогенною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою, гепато-, нейро- та нефропротекторною, антиаритмічною, імуномодельною, гіпоглікемічною та гіпохолестеринемічною властивостями, а також характеризуються низькою токсичністю [2, 4-6]. Їх застосування є перспективним та потребує подальших ретельних досліджень.

Печінка відіграє виключно важливу роль у процесах обміну та знешкодження ксенобіотиків. У попередній роботі [7] представлені результати наших досліджень, що свідчать про гепатотоксичну дію свинцю та його здатність порушувати обмін оксиду азоту в печінці. Метою представленої роботи було оцінка гепатопротекторних властивостей екстракту *S. coronata* при свинцевій інтоксикації.

Методи дослідження. Дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 160-180 гр, які утримувалися у загальноприйнятих умовах віварію з вільним доступом до питної водогінної води, по 10 тварин у кожній групі. Щурам першої дослідної групи щоденно до харчового раціону протягом 1 місяця додавали попередньо розчинений у воді висушений водно-спиртовий екстракт *S. coronata* у дозі 20 мг/кг (добова доза сумарних екдістероїдів

становила 10 мкг/кг). Тваринам другої дослідної групи щоденно вводили внутрішньоочеревинно ацетат свинцю у дозі 1,53 мг/кг на фізіологічному розчині (28 введень). Третя дослідна група щурів отримувала ацетат свинцю та екстракт *S. согоната* у зазначених вище дозах. Тваринам контрольної групи вводили внутрішньоочеревинно фізіологічний розчин. Після припинення експозиції половину тварин знеживлювали шляхом декапітації та проводили дослідження, а решту утримували в умовах віварію 1 місяць, після чого теж знеживлювали. Після розтину, одразу видаляли аорту та клали на лід, для біохімічних досліджень брали дві нижні третини.

Екстракт, що містив 5 % екдистероїдів, готували із надземної частини у фазі цвітіння рослини *S. согоната*, яка була вирощена на дослідних ділянках в національному парку „Олександрія” (м. Біла Церква). Екстракцію, ідентифікацію і ліофілізацію проводили за методикою Ю.Д. Холодової на базі Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАНУ.

Після припинення експозиції половину тварин знеживлювали під легким ефірним наркозом шляхом декапітації та проводили дослідження, а решту утримували в умовах віварію ще 1 міс, після чого їх теж знеживлювали.

Рівень сумарної кількості тіолових сполук в гомогенаті печінки оцінювали з використанням реактиву Елмана [8], рівень низькомолекулярних тіолів визначали після осадження трихлороцтовою кислотою. За різницею концентрації сумарної кількості тіолів та низькомолекулярних розраховували кількість високомолекулярних тіолів. Вміст пероксиду водню (H_2O_2) визначали спектрофотометрично після додавання аліквоти проб до розчину йодиду калію (0,1 моль) із надлишком лактопероксидази (50 нмоль) у фосфатному буфері (0,05 моль) при довжині хвилі 353 нм [9]. Рівень генерації супероксид-аніону у пробах оцінювали по зміні екстинції при 550 нм за окисненням цитохрому С у 10 ммоль тріс-буфері після інкубації сумішей при 37°C протягом 30 хв [10]. Визначення рівнів генерації ОН-радикалу проводили в інкубаційній суміші по приросту малонового діальдегіду, визначаючи екстинцію при 532 нм. Інкубаційну суміш готували шляхом додавання до проби 20 ммоль дезоксирибози, 1 ммоль H_2O_2 , 20 ммоль натрійфосфатного буфера; після інкубації протягом 60 хв при 37°C додавали 0,5 мл 1% розчину трихлороцтової кислоти і витримували 20 хв на киплячій водяній бані та охолоджували. Вміст ОН-радикалу, що генерувався за 60 хв інкубації, виражали в умовних одиницях $\Delta E \cdot 10^2$ за 60 хв на 1 мг білку проби [11]. Вміст нітрит-аніону (NO_2^-) визначали в безбілкових і в надосадових аліквотах проб після визначення активності NO-синтази у колориметричній реакції за допомогою реактиву Гріса методом Гріна [12]. Вміст нітрат-аніону (NO_3^-) визначали спектрофотометричним методом [13] у модифікації з бруцином. Активність сумарної NOS визначали за вмістом новоутвореного нітрит-аніону колориметричним методом [14]. Інкубаційна суміш складалась з 50 ммоль фосфатного буфера (рН 7,4), 1,25 ммоль $CaCl_2$, 1 ммоль NADPH, 1 ммоль L-аргініну. Для визначення iNOS в інкубаційну суміш замість $CaCl_2$ додавали 0,1

ммоль ЕДТА. Розрахунок активності cNOS проводили шляхом віднімання від показника активності сумарної NOS показника активності iNOS. Низькомолекулярні нітрозотіоли (НМНТ) визначали в безбілковій кислоторозчинній фракції проб за методикою визначення NO_2^- після інкубації протягом 3 хв в присутності катіонів Hg^{2+} . Визначення високомолекулярних нітрозотіолів проводили за методикою визначення NO_2^- в безбілкових аліквотах після гідролізу проб протягом 18 год в присутності катіонів Hg^{2+} [15]. Визначення активності нітратредуктази проводили за змінами вмісту субстрату нітрат-аніону в фосфатному буфері (рН 7,4) в присутності надлишку NADH [16]. Активність аргінази визначали спектрофотометричним методом за приростом вмісту сечовини [17]. Концентрацію сечовини оцінювали в безбілкових пробах колориметричним методом, використовуючи набір реактивів фірми LACHEMA. Вміст загального білку в пробах визначали методом Бредфорд.

Результати обробляли методом варіаційної статистики, використовуючи програмне забезпечення Origin 6.0 фірми "Microcal Software, Inc".

Результати та їх обговорення. Свинець є типовою тіоловою отрутою – він блокує SH-групи в амінокислотах, особливо тих, які входять до складу білків, викликаючи при цьому порушення структури та зміни їх функціональної активності. Окрім того, зниження рівня білкових SH-груп можливе внаслідок перетворення сульфгідрильних груп в дисульфідні у разі взаємодії із активними формами кисню та внаслідок утворення нітрозотіолів (RS-NO) за їх нітрозилування активними метаболітами азоту (АМА) [18]. У щурів експонованих свинцем виявлені значні зміни рівня тіолових сполук – суттєве зростання рівня низькомолекулярних та зниження високомолекулярних (рис. 1).

Застосування екстракту *S. coronata* за умов експозиції ацетатом свинцю сприяло нормалізації у першому періоді досліджень рівня як високо-, так і низькомолекулярних тіолових сполук в печінці дослідних тварин, що свідчить про здатність складових екстракту позитивно впливати на рівень тіолових сполук у печінці. У постекспозиційному періоді у щурів, які отримували *S. coronata* у комбінації зі свинцем спостерігалась нормалізація рівня високомолекулярних тіолів, проте рівень низькомолекулярних (небілкових) тіолових сполук у тварин цієї групи був статистично достовірно вищим порівняно із показниками контрольної та дослідної (яким вводили лише свинець) груп (див. рис. 1).

Дослідження рівня високо- та низькомолекулярних тіолових сполук у печінці щурів, показало, що у тварин, які отримували екстракт *S. coronata* статистично достовірних відмінностей від показників контрольної групи не виявлено (див.рис.1).

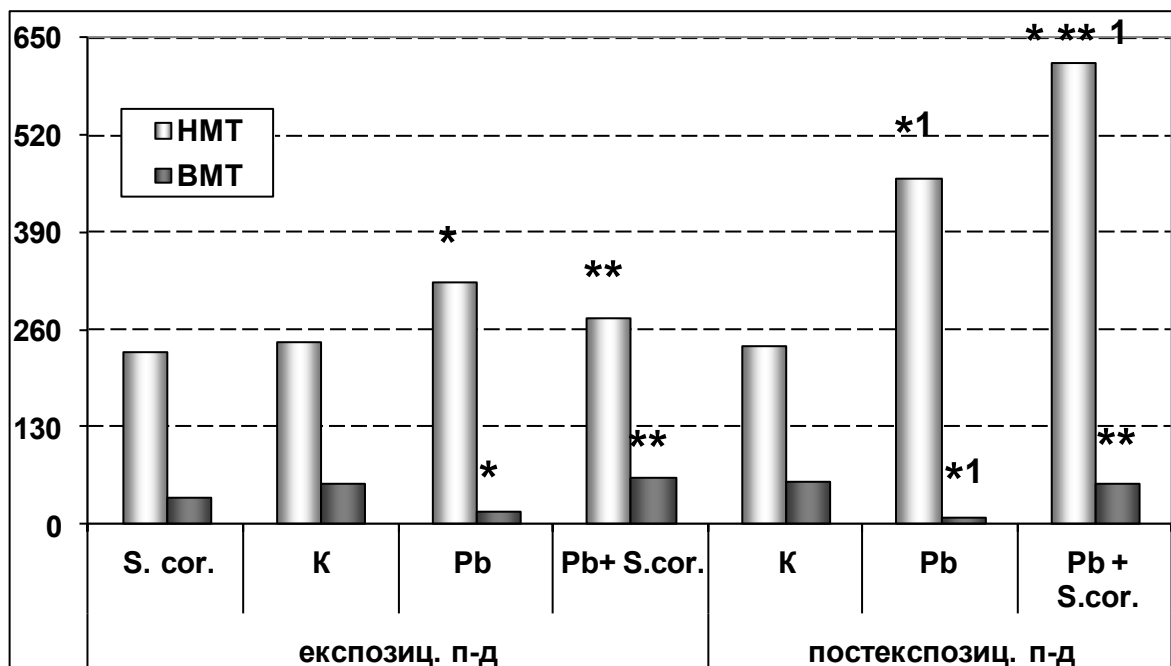


Рис. 1. Концентрація високомолекулярних (ВМТ) та низькомолекулярних (НМТ) тіолових сполук в печінці щурів (нмоль/ мг б.).

Примітка: * - статично достовірні відмінності від контрольної групи; ** - статистично достовірні відмінності між групою тварин, експонованих свинцем та групою, якій вводили свинець у комбінації з *S. coronata*; ¹ - статично достовірні відмінності між дослідною групою 1 місяця досліджень та постекспозиційним періодом; $p < 0,05$.

Таким чином, застосування *S. coronata* одночасно із введенням ацетату свинцю у щурів запобігало зниженню рівня SH-груп у печінці, яке спостерігалось під дією свинцю у тварин дослідної групи, що свідчить про позитивний вплив даного препарату. Значне зростання концентрації низькомолекулярних (небілкових) тіолових сполук може відбуватися за рахунок підвищеного утворення глутатіону і відіграє значну роль в антиоксидантному захисті та у процесах адаптації організму при дії свинцю на організм.

Оксидативний стрес є провідною ланкою патогенезу токсичної дії свинцю на організм. Активні форми кисню при надлишковому утворенні здатні модулювати перебіг багатьох біохімічних процесів в організмі, ініціювати процеси перекисного окислення ліпідів, проявляти токсичну дію на клітину. У печінці щурів, яким вводили ацетат свинцю спостерігали значне зростання показників продукції АФК (таблиця 1).

Застосування екстракту *S. coronata* на фоні експозиції ацетатом свинцю сприяло істотному зниженню швидкості утворення супероксид-аніону, рівня пероксиду водню та гідроксил-радикалу в гомогенаті печінки дослідних тварин, як у першому періоді досліджень, так і через 1 місяць після припинення експозиції. У тварин, які отримували екстракт *S. coronata*, в печінці спостерігалось статистично достовірне зниження порівняно із показниками контрольної групи рівня супероксид-аніону та гідроксил-радикалу. Зазначені експериментальні дані

свідчать про виражені антиоксидантні властивості екстракту *S. coronata* при надлишковому надходженні свинцю в організм, які зберігаються через 1 місяць після припинення його застосування.

Оксид азоту відіграє важливу роль у процесах метаболізму в печінці. Гетерогенні субпопуляції клітин, які формують печінку (гепатоцити, клітини Купфера, клітини жовчних каналів, клітини Іто, ендотеліальні клітини, які вистилають синусоїди), здатні генерувати оксид азоту (NO). NO приймає участь у регуляції міжклітинної взаємодії в печінці, неспецифічній імунній відповіді, а також у процесах утворення та секреції жовчі [19]. За фізіологічних умов оксид азоту проявляє цитопротекторну дію, забезпечує розслаблення судин у печінці, запобігає розвитку тромбозу, виступає у якості антиоксиданта, проте при надлишковому його утворенні виявляє цитотоксичну дію.

Як відомо, оксид азоту синтезується в печінці із амінокислоти L-аргініну двома основними ізоформами синтази оксиду азоту (NOS, NO-синтаза): конститутивною (cNOS) - Ca^{2+} /CaM-залежною, яка синтезує NO у порівняно невеликих кількостях для опосередкування швидких реакцій, таких, як вазодилатація чи нейротрансмісія, та індукцибельною (iNOS), що не знаходиться постійно в клітині, а синтезується при патологічних станах після стимуляції цитокінами чи ліпополісахаридами, продукуючи NO протягом тривалого часу у значних кількостях.

При дослідженні продукції оксиду азоту в печінці не виявлено статистично значимих відмінностей показників активності конститутивної та індукцибельної ізоформ NO-синтази у щурів, які отримували екстракт *S. coronata*, від контрольних рівнів (рис. 2).

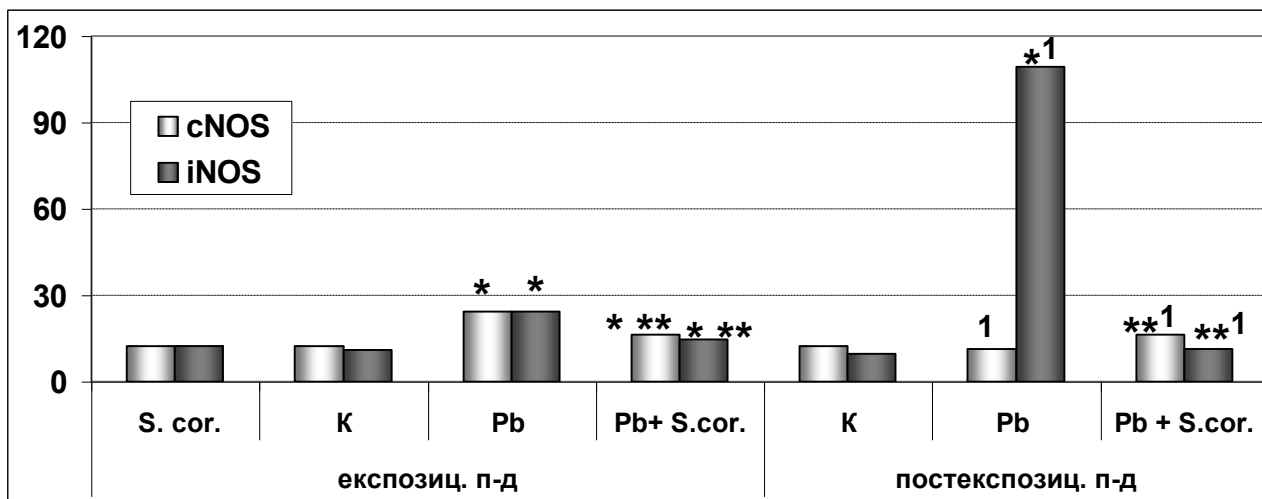


Рис. 2. Активність конститутивної та індукцибельної ізоформ NO-синтази (cNOS та iNOS) в плазмі (пмоль/ мг білка · хв).*

Примітка: * - статично достовірні відмінності від контрольної групи; ** - статистично достовірні відмінності між групою тварин, експонованих свинцем та групою, якій вводили свинець у комбінації з *S. coronata*; ¹ - статично достовірні відмінності між дослідною групою 1 місяця досліджень та постекспозиційним періодом; $p < 0,05$.

У щурів, експонованих свинцем, у першому періоді досліджень у печінці виявлено значне зростання активності обох ізоформ даного ферменту. Застосування *S. coronata* у комбінації зі свинцем сприяло зниженню досліджуваних показників, проте вони перевищували рівні активності даних ізоформ ферменту у інтактних тварин.

У постекспозиційному періоді у тварин, яким вводили свинець, активність iNOS перевищувала контрольні рівні у 11,5 разів, а у разі комбінованого застосування *S. coronata* зі свинцем у щурів спостерігалась нормалізація активності даної ізоформи ферменту. Активність cNOS у тварин, яким вводили ацетат свинцю у комбінації з екстрактом *S. coronata*, статистично достовірно перевищувала відповідний показник у щурів, яким вводили лише свинець, проте рівні активності cNOS у ущурів даних дослідних груп не відрізнялись від показників контрольної групи.

Наведені дані свідчать, що застосування екстракту *S. coronata* не призводить до зміни активності NO-синтази в печінці щурів, а у разі застосування цього препарату при експериментальній свинцевій інтоксикації спостерігається нормалізація конститутивної та індукцйбельної ізоформ цього ферменту.

У окисгенованих біологічних системах NO являє собою дуже нестійку сполуку і швидко спонтанно окислюється, утворюючи іон нітриту (NO^{2-}). У присутності гемового Fe^{2+} та деяких інших перехідних металів NO^{2-} окислюється ферментативно в більш стабільний іон нітрату (NO^{3-}). Окрім того оксид азоту може взаємодіяти із SH-групами низько- та високомолекулярних тіолів з утворенням нітрозотіолів. Завдяки нітрат- і нітрит-редуктазним реакціям нітрати і нітрити можуть послідовно відновлюватись до оксиду азоту, завершуючи процес обміну оксиду азоту в так званому циклі оксиду азоту (цикл Реутова).

У печінці щурів, які отримували *S. coronata*, концентрація нітрит-аніону, високо- та низькомолекулярних нітрозотіолів статистично не відрізнялась від показників контрольної групи (рис. 3).

Після експозиції ацетатом свинцю у печінці тварин дослідної групи виявлено істотне зростання концентрації нітрит-, нітрат-аніону, ВМНТ та НМНТ, особливо у постекспозиційному періоді. У разі застосування екстракту *S. coronata* у щурів на фоні експозиції ацетатом свинцю у першому періоді досліджень спостерігалась тенденція до зниження показників рівня ВМНТ та НМНТ, які, проте, перевищували контрольні показники, порівняно із відповідними показниками тварин дослідної групи, яким вводили лише свинець. У постекспозиційному періоді застосування *S. coronata* у експонованих свинцем щурів сприяло нормалізації рівня нітрит-аніону та ВМНТ, а також зниженню рівня НМНТ, але він перевищував контрольні показники.

У печінці щурів, які отримували *S. coronata*, спостерігалось статистично достовірне зменшення концентрації нітрат-аніону порівняно із показниками контрольної групи тварин (табл. 2). Введення ацетату свинцю тваринам дослідної групи призводило до зростання концентрації цього аніону у гомогенаті печінки, а

у разі комбінації свинцю із екстрактом *S. coronata* спостерігалась його нормалізація.

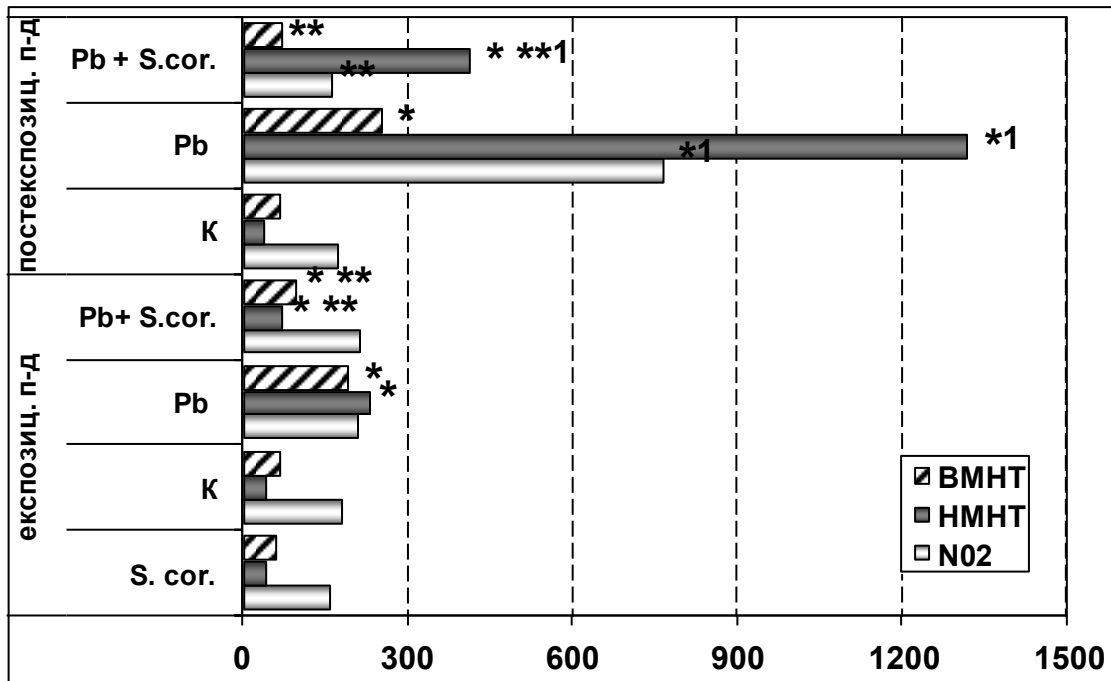


Рис. 3. Концентрації нітрит-аніону (NO_2^-), низько- (НМНТ) та високомолекулярних нітрозотіолів (ВМНТ) у печінці щурів (пмоль/ мг б.).

Примітка: * - статично достовірні відмінності від контрольної групи; ** - статистично достовірні відмінності між групою тварин, експонованих свинцем та групою, якій вводили свинець у комбінації з *S. coronata*; ¹ - статично достовірні відмінності між дослідною групою 1 місяця досліджень та постекспозиційним періодом; $p < 0,05$.

У гомогенаті печінки щурів, яким вводили екстракт *S. coronata*, порівняно із показниками контрольної групи у 1,6 рази зростала активність нітратредуктази та у 1,2 знижувалась активність аргінази (див. табл. 2).

Введення ацетату свинцю щурам дослідної групи призводило до зростання активності досліджуваних ферментів, особливо у постекспозиційному періоді. Застосування екстракту *S. coronata* на фоні експозиції свинцем сприяло зниженню показників активності даних ферментів, проте, вони перевищували контрольні рівні. Це свідчить про позитивний вплив даного препарату на рівень активності аргінази та нітратредуктази при свинцевій інтоксикації.

Концентрація сечовини в печінці щурів, які отримували *S. coronata*, перевищувала контрольні показники у 1,2 рази (див. табл. 2). У щурів, експонованих свинцем, у печінці спостерігалось зростання рівня сечовини, особливо у постекспозиційному періоді. Застосування *S. coronata* у щурів експонованих ацетатом свинцю сприяло зменшенню рівня сечовини в печінці, проте він перевищував відповідний показник у тварин контрольної групи.

Таблиця 1.

Показники продукції АФК в тканинах печінки щурів.

<i>S. coronata</i>	експозиційний період		Постекспозиційний період			
	Контроль	<i>Pb</i>	<i>Pb</i> + <i>S. coronata</i>	Контроль	<i>Pb</i>	<i>Pb</i> + <i>S. coronata</i>
Супероксид-аніон (O ₂ ⁻), нмоль/мг.білку·хв						
1,4 ± 0,07*	1,87 ± 0,16	25,4 ± 2,21*	4,3 ± 0,19* ^a	2,68 ± 0,5	11,86 ± 1,91 ¹	2,22 ± 0,32 ^{a1}
Пероксид водню (H ₂ O ₂), пмоль/мг.білку·хв						
2,32 ± 0,15	2,58 ± 0,41	50,06 ± 10,92*	7,24 ± 0,51* ^a	2,98 ± 0,19	11,74 ± 0,83 ¹	3,72 ± 0,87 ^{a1}
Гідроксил-радикал (ОН), у.о						
2,84 ± 0,1*	4,9 ± 0,3	59,16 ± 4,4*	12,14 ± 0,94* ^a	4,82 ± 0,38	14,76 ± 0,65 ¹	5,36 ± 0,45 ^{a1}

Примітка: *- статично достовірні відмінності від контрольної групи; ^a – статистично достовірні відмінності між групою тварин, експонованих свинцем та групою, якій вводили свинець у комбінації з *S. coronata*; ¹ – статично достовірні відмінності між дослідною групою 1 місяця досліджень та постекспозиційним періодом; $p < 0,05$.

Таблиця 2.

Показники обміну оксиду азоту та аргініну в тканинах печінки дослідних щурів

<i>S. coronata</i>	експозиційний період			постекспозиційний період		
	Контроль	<i>Pb</i>	<i>Pb</i> + <i>S. coronata</i>	Контроль	<i>Pb</i>	<i>Pb</i> + <i>S. coronata</i>
Нітрат-аніон (NO ₃ ⁻) (нМоль/мг б)						
79,18 ± 5,1*	116,4 ± 5,1	145,5 ± 7,9*	95,3 ± 11,3* ^a	114,2 ± 3,9	175,4 ± 18,5* ¹	106,9 ± 6,2 ^a
Нітрагредуктаза (нмоль/мг б. хв)						
1,24 ± 0,06 *	0,76 ± 0,04	3,4 ± 0,28 *	1,25 ± 0,05 * ^a	0,75 ± 0,06	10,73 ± 1,13 * ¹	1,91 ± 0,58* ^a
Аргіназа (нмоль/мг б. хв)						
1,26 ± 0,07 *	1,57 ± 0,05	5,14 ± 0,75 *	2,95 ± 0,37 * ^a	1,55 ± 0,05	9,68 ± 0,39 * ¹	3,02 ± 0,51* ^a
Сечовина (нмоль/мг б.)						
161,6 ± 7,8 *	131,8 ± 4,4	206,2 ± 2,2 *	173,5 ± 4,3 * ^a	123,5 ± 3,2	362,9 ± 45,7 * ¹	188,3 ± 7,9 * ^a

Примітка: *- статично достовірні відмінності від контрольної групи; ^a – статистично достовірні відмінності між групою тварин, експонованих свинцем та групою, якій вводили свинець у комбінації з *S. coronata*; ¹ – статично достовірні відмінності між дослідною групою 1 місяця досліджень та постекспозиційним періодом; $p < 0,05$.

Таким чином у щурів, які отримували екстракт *S. coronata*, у печінці не спостерігалось зміни активності обох ізоформ NO-синтази, концентрації нітрит-аніону, НМНТ та ВМНТ, проте виявлено незначне зниження концентрації нітрат-аніону та активності аргінази, та зростання рівня сечовини і активності нітратредуктази порівняно із показниками контрольної групи.

Застосування екстракту *S. coronata* у щурів на фоні експозиції свинцем сприяло нормалізації показників активності NO-синтази, нітрит- та нітрат-аніону, ВМНТ, а також покращенню показників концентрації ВМНТ, сечовини та активності аргінази і нітратредуктази, які, проте не досягали контрольних рівнів. Відмічені зміни були особливо виражені у постекспозиційному періоді, що свідчить про стійкість позитивного впливу даного препарату на обмін оксиду азоту.

Висновки:

1. Застосування екстракту *S. coronata* не викликав в печінці щурів істотних змін рівня тіолових сполук, показників продукції АФК та обміну оксиду азоту, що свідчить про відсутність токсичних ефектів досліджуваного препарату.

2. Після експозиції ацетатом свинцю в печінці дослідних тварин спостерігались зміни рівня тіолів (зниження вмісту високомолекулярних та підвищення вмісту низькомолекулярних тіолів), істотне зростання генерації активних форм кисню, а також до порушення в системі оксиду азоту, що може негативно вплинути на функціонування цього органу.

3. Застосування екстракту *S. coronata* у щурів на фоні експозиції ацетатом свинцю сприяло нормалізації у печінці тварин рівня тіолів, зниженню продукції АФК, нормалізації обміну оксиду азоту, що свідчить про його виражені гепатопротекторні властивості.

Література:

1. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды (эколого-гигиенические аспекты) / И.М. Трахтенберг // Довкілля та здоров'я. – 1997. – №2. – С. 48-51.

2. Фитоэкдистероиды. Под ред. В.В. Володина. – СПб.: Наука, 2003. – 293с.

3. Алиев М.И., Бездудная О.А., Володина С.О. и др. Сравнительный аминокислотный состав растений – продуцентов екдистероидов. // Химия растительного сырья. – 2002. – №1. – С. 63-68.

4. Холодова Ю.Д. Фитоэкдизоны – биологически активные полигидроксилированные стеринны. // Украинский биохимический журнал. – 1979. – Т.51, №5. – С. 560-575.

5. Bathori M., Pongracz Z. Phytoecdysteroids – from isolation to their effect on humans // Current medical chemistry. – 2005. – Vol.12. – P. 153-172.

6. Апихтіна О.Л. Продукція оксиду азоту в печінці за умов впливу ацетату свинцю в експерименті / О.Л. Апихтіна, А.В. Коцюруба, І.М. Андрусішина [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. - 2007. - №2. - С. 22-26.

7. Ellman G.I. Tissue sulfhydryl groups / G.I. Ellman// Arch. Biochim. Biophys. – 1959. – Vol.82. – P. 70.

8. Huwiler M. Pseudo-catalic degradation of hydrogen peroxide in

lactoperoxidase/H₂O₂/iodide system / M. Huwiler, H. Kohler // Eur. journal Biochemistry. – 1984. – Vol. 141, №1. – P. 69-74.

9. McCord J. A quantitative test for superoxide radicals produced in biological systems / J. McCord, I. Fridovich // Biochemistry journal. – 1982. – Vol. 203, №3. – P. 551-558.

10. Conte D. In vivo and in vitro iron-replaced zinc finger generates free radicals and causes DNA damage / D. Conte, K.S. Narindrasosa, B. Sarkar // J. biology chemistry. – 1996. – Vol.271, №9. – P. 5125-5130.

11. Green L.C. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological Fluids / L.C. Green, A.W. David, J. Glogowski [et al.] // Anal. Biochemistry. – 1982. – Vol.126, №1. – P. 131-138.

12. Isukahara H. Effect of NOS inhibitors on bone metabolism in growing rats / H. Isukahara, M. Miura, S. Isusida [et al.] // Amer. J. Physiol. - 1996. - Vol.271, №1 - P. 840-845.

13. Bredt D.S. Isolation of nitric oxide syntetase, a calmodulin-requiring enzyme / D.S.Bredt, S.H. Snyder // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol.87, №2. – P. 682-685.

14. Padgett C.M. Ctlular responses to nitric oxide role of protein S-thiolation/de thiolation / C.M. Padgett, A.R. Whorton // Arch. Biochem. Biophys. – 1998. – Vol.358 (2). – P. 232-242.

15. Garganta C.L. Assay and kinetics of arginase / C.L. Garganta, J.S. Bond // Anal. Biochemistry. – 1982. – Vol.126, №1. – P. 131-138.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРОЕ ДЕЙСТВИЕ S.CORONATA ПРИ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).

Апыхтина Е.Л., Коцюруба А.В., Коркач Ю.П., Сокуренок Л.М., Скибинская Т.Р.

Резюме. В статье представлены результаты экспериментальных исследований, которые свидетельствуют о гепатопротекторных свойствах экстракта *S. coronata* при свинцовой интоксикации. После экспозиции ацетатом свинца в печени экспериментальных животных наблюдалось, изменение уровня тиолов (снижение высокомолекулярных и повышение низкомолекулярных), значительное повышение генерации активных форм кислорода в системе оксида азота, что может негативно повлиять на функционирование этого органа. Применение экстракта *S. coronata* у крыс на фоне экспозиции свинца способствовало снижению продукции АФК, нормализации обмена оксида азота в печени, что свидетельствует о его выраженных гепатопротекторных свойствах.

Ключевые слова: свинец, гепатотоксичное действие, экстракт *S. coronata*, фитостероиды, профилактика.

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF S.CORONATA EXTRACT IN LEAD INTOXICATIONS (experimental studies)

O.Apykhtina, A.Kotsyuruba, U.Korkachy, L.Sokurenko, T.Skybinskay

Summary. The article describes experimental studies on the toxic action of lead on the liver. The preparation of *s.coronata* extract was proposed as a protective substance. Its application on rats, exposed to lead, promoted the decrease of the level of ROS generation and normalization of indices of nitric oxide metabolism and the content of thiols in the liver, pointing to high hepatoprotective properties of glutargin.

Keywords: lead, hepatotoxic effect, reactive oxygen species, of *s.coronata* extract, nitric oxide, protective.