

UDC 616.36-002:547.814.5+547.792

RESEARCH OF THE ANTICYTOLYTIC AND ANTICHOLESTATIC ACTIVITY OF THIOTRIAZOLINE AND QUERCETIN IN CHRONIC DRUG-INDUCED HEPATITIS IN IMMATURE RATS

N.A.Rykalo, O.V.Androschuk

Vinnitsa National Medical University named after M.I.Pirogov

Key words: drug-induced liver disease; rifampicin; isoniazid; cytolysis; cholestasis; hepatoprotection

Hepatotoxicity of anti-TB drugs is the current problem. The important areas of modern medicine and pharmacy is the search of drugs that have high hepatoprotective properties and are able to prevent or reduce development of cytolysis and cholestasis in the liver during the treatment with rifampicin and isoniazid. The aim of the work was to investigate anticytotoxic and antycholestatic activity of thiotriazoline and quercetin in chronic drug-induced liver disease (chronic drug-induced hepatitis – CDIH) of immature rats by rifampicin and isoniazid. CDIH was modelled by intragastric administration of rifampicin and isoniazid to immature rats (50 animals) three times a week for 29 days. There were the following experimental groups: 1 – control, 2 – CDIH, 3 – CDIH + quercetin, 4 – CDIH + thiotriazolin. The activity of ALT, AST, alkaline phosphatase, gamma glutamyl transferase (GGT) in the serum and the bilirubin level in the blood serum have been determined. As a result of the research conducted it has been determined that more marked decrease of the ALT activity was observed when using thiotriazoline compared to quercetin. A reliable decrease in activity of GGT and alkaline phosphatase were observed after administration of both drugs. Thus, it has been proven that thiotriazolin has a high anticytotoxic activity, so it can be recommended for prevention or reduction of cytolysis of hepatocytes in the treatment of tuberculosis by rifampicin and isoniazid in children.

In recent years the problem of side effects in the treatment and prevention of tuberculosis has become especially important in Ukraine and worldwide owing to the epidemic state in the country, steady progressive increase of morbidity and infection of both very diverse social and age groups, increase in the percentage of people required chemoprophylaxis, and prolonged use of rifampicin and isoniazid, which have hepatotoxic properties [3-5].

The aim of the work was to investigate anticytotoxic and antycholestatic activity of thiotriazolin and quercetin in chronic drug-induced liver disease (chronic drug-induced hepatitis – CDIH) of immature rats by rifampicin and isoniazid.

Materials and Methods

The experimental study of 50 non-linear white laboratory immature male rats with the initial body weight of 60-70 g to make the pathology under study in children as close as possible was performed. Modeling of chronic drug-

induced hepatitis (CDIH) was conducted according to the own method developed [1] by intragastric administration of rifampicin and isoniazid three times a week for 29 days. Experimental animals were divided into 4 groups: group 1 – intact animals (n=12, control), group 2 – CDIH modulation (n=14); animals of group 3 (n=12) in parallel with rifampicin and isoniazid were injected intragastric quercetin (“Kvertyn”, “Borshchahivsky pharmaceutical plant” JSC) daily in the dose of 75 mg/kg for 29 days; animal of group 4 (n=12) in parallel with rifampicin and isoniazid were introduced thiotriazoline (“Galychpharm” JSC, “Arterium” corporation) intragastrically in the dose of 22.5 mg/kg daily for 29 days. OD₅₀ for quercetin and thiotriazoline was recalculated by the method of Yu.R.Rybolovlev [2]. After the end of the experiment the animals euthanized under tiopental anesthesia were decapitated and sampling of the serum, liver and kidneys for biochemical studies was done. In the serum the activity of aspartate aminotrans-

ferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (AP), gamma glutamyl transpeptidase (GGT); levels of total, direct and indirect bilirubin were determined and conducted with the help of a biochemical analyzer “Vital Microlab 300” using reagents of “Pointe Scientific Inc.” company (USA).

Results and Discussion

The experiments have shown that the drugs studied have hepatoprotective properties of varying degrees of intensity. To assess the hepatoprotective efficiency the normalization of biochemical parameters that characterize the cytolysis syndrome (CS), namely the activity of transaminases and GGT has been evaluated. In untreated animals with CDIH developed after administration of rifampicin and isoniazid the activity of ALT was increased by 29% compared to control (p<0.05), AST – 37% (p<0.05), GGT – 54% (p<0.05). The study of intensity of the CS in the treatment of the experimental HMH has demonstrated that the more marked decrease in the ALT activity was observed when using thiotriazoline (17%, p<0.05

against untreated animals with CDIH), less – against the introduction of quercetin (11%, $p > 0.05$). A reliable decrease in activity of GGT was observed after administration of both drugs compared to the animals that did not receive treatment, namely by 24% when administered thiotriazoline with the therapeutic and prophylactic purpose ($p < 0.05$) and somewhat less when using quercetin – 20% ($p < 0.05$). The AST activity was not reduced to normal values when using both drugs, but it should be noted that after administration of quercetin this value did not differ from that in the untreated animals and was significantly higher than in animals of the control group by 33% ($p < 0.05$) (Table 1). Thus, the comparative effectiveness of drugs has revealed a higher efficiency of thiotriazoline concerning the normalization of the parameters that characterize the CS in animals with CDIH.

To assess the effectiveness of the drugs studied the normalization of biochemical parameters that characterize the cholestasis syndrome (ChS), namely levels of total and direct bilirubin and alkaline phosphatase activity has been also evaluated (Table 2).

The indicator that was most clearly presented the ChS in CDIH in rats was the AP activity, which increased by 44% in the untreated animals ($p < 0.05$ versus control). A reliable decrease of the AP activity compared to the untreated group was observed both when introducing quercetin (26%, $p < 0.05$) and thiotriazoline (23%, $p < 0.05$). The study of total and direct bilirubin has shown no significant or

Table 1
Characteristics of biochemical parameters of the cytolysis syndrome in immature rats depending on the hepatoprotector applied ($M \pm m$), (n = 50)

Groups	Indicators		
	ALT	AST	GGT
1. Control	186.14±36.50	161.71±40.67	10.00±1.63
2. CDIH	239.86±30.73*	221.29±18.22*	15.43±2.51*
3. CDIH + quercetin	212.88±22.93	215.63±19.59*	12.29±1.80#
4. CDIH + thiotriazoline	200.00±35.69#	204.57±26.99	11.75±1.58#

Notes:

1) * – significant difference compared to control ($p < 0.05$);

2) # – significant difference compared to CDIH ($p < 0.05$).

Table 2
Characteristics of biochemical parameters of the cholestasis syndrome in immature rats with chronic drug-induced hepatitis ($M \pm m$), (n = 50)

Groups	Indicators		
	Total bilirubin	Direct bilirubin	AP
1. Control	8.78±1.40	4.87±1.571	384.71±78.01
2. CDIH	9.77±1.51	4.76±1.067	553.00±73.34*
3. CDIH + quercetin	8.83±0.88	4.64±1.533	410.29±104.94#
4. CDIH + thiotriazoline	8.58±1.98	4.57±1.396	424.75±84.90#

Notes:

1) * – significant difference compared to control ($p < 0.05$);

2) # – significant difference compared to CDIH ($p < 0.05$).

statistically significant deviations from the norm.

Thus, the pathogenetic therapy of chronic drug-induced liver disease, which involves the use of hepatoprotectors should be aimed primarily at eliminating the dominant clinical and biochemical syndrome, namely SC. A domestic drug with hepatoprotective properties thiotriazoline significantly reduced the activity of ALT (17%, $p < 0.05$), AP (23%, $p <$

0.05) and GGT (24%, $p < 0.05$). The drug quercetin based on bioflavonoids significantly reduced the activity of GGT (20%), AP (26%, $p < 0.05$).

CONCLUSIONS

Thiotriazoline has a high anticytolytic activity, so it can be recommended for prevention or reduction of cytolysis of hepatocytes in the treatment of tuberculosis by rifampicin and isoniazid in children.

REFERENCES

1. Рикало Н.А., Гумінська О.Ю., Андрощук О.В. // *Таврический мед.-биол. вестник*. – 2012. – Т. 15, №3, ч. 1 (59). – С. 283-286.
2. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. *Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. Академии наук СССР*. – Т. 247. – С. 1513-1516.
3. Феценко Ю.І., Костроміна В.П., Речкіна О.О. // *Журн. АМН України*. – 2007. – Т. 13, №4. – С. 688-699.
4. Abdullah S., Kamal R. // *Hepatol. Res.* – 2007. – Vol. 37, №10. – P. 845-853.

5. Yew W.W., Leung C.C. // *Respirol.* – 2006. – №11. – P. 699-707.

Address for correspondence:

56, Pirogov str., Vinnitsa, 21018, Ukraine.

Tel. (432) 57-03-60. E-mail: androshuk75@mail.ru.

Vinnitsa National Medical University named after M.I.Pirogov

Received in 04.10.2013

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИЦИТОЛІТИЧНОЇ ТА АНТИХОЛЕСТАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ГЕПАТИТІ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ

Н.А.Рикало, О.В.Андрощук

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Ключові слова: медикаментозне ураження печінки; рифампіцин; ізоніазид; цитоліз; холестаза; гепатопротекція

Актуальною проблемою сьогодення є гепатотоксичність протитуберкульозних препаратів. Важливими напрямками сучасної медицини та фармації є пошук препаратів, які володіють високими гепатопротекторними властивостями та здатні профілакувати або зменшувати прояви цитолізу та холестази у печінці на тлі застосування рифампіцину та ізоніазиду. Метою роботи було дослідження антицитолітичної та антихолестатичної активності тіотриазоліну та кверцетину при хронічному медикаментозному ураженні печінки статевонезрілих щурів рифампіцином та ізоніазидом. Хронічний медикаментозний гепатит (ХМГ) моделювали шляхом інтрагастрального введення рифампіцину та ізоніазиду статевонезрілим щурам (50 тварин) тричі на тиждень протягом 29 днів. Експериментальні групи: 1 – контроль, 2 – ХМГ, 3 – ХМГ + кверцетин, 4 – ХМГ + тіотриазолін. У сироватці визначали активність АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП та рівень білірубіну у сироватці. В результаті проведеного дослідження встановлено, що більш виразне зниження активності АЛТ спостерігалось при застосуванні тіотриазоліну, менше – при введенні кверцетину. Достовірне зниження активності ГГТП та ЛФ спостерігалось як і при введенні обох препаратів. Таким чином, встановлено, що тіотриазолін володіє високою антицитолітичною активністю, тому може бути рекомендований для профілактики чи зменшення цитолізу гепатоцитів при лікуванні туберкульозу у дітей рифампіцином та ізоніазидом.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИЦИТОЛИТИЧЕСКОЙ И АНТИХОЛЕСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТИОТРИАЗОЛИНА И КВЕРЦЕТИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ГЕПАТИТЕ У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС

Н.А.Рыкало, О.В.Андрощук

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Ключевые слова: медикаментозное поражение печени; рифампицин; изониазид; цитоллиз; холестаза; гепатопротекция

Актуальной проблемой современности является гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов. Важными направлениями современной медицины и фармации является поиск препаратов, которые обладают высокими гепатопротекторными свойствами и способны профилактировать или уменьшать проявления цитоллиза и холестаза в печени на фоне применения рифампицина и изониазида. Целью работы было исследование антицитолитической и антихолестатической активности тиотриазолина и кверцетина при хроническом медикаментозном поражении печени неполовозрелых крыс рифампицином и изониазидом. Хронический медикаментозный гепатит (ХМГ) моделировали путем интрагастрального введения рифампицина и изониазида неполовозрелым крысам (50 животных) три раза в неделю в течение 29 дней. Экспериментальные группы: 1 – контроль, 2 – ХМГ, 3 – ХМГ + кверцетин, 4 – ХМГ + тиотриазолин. В сыворотке определяли активность АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП и уровень билирубина в сыворотке крови. В результате проведенного исследования установлено, что более выраженное снижение активности АЛТ наблюдалось при применении тиотриазолина, меньшее – при введении кверцетина. Достоверное снижение активности ГГТП и ЛФ наблюдалось при введении обоих препаратов. Таким образом, установлено, что тиотриазолин обладает высокой антицитолитической активностью, поэтому может быть рекомендован для профилактики или снижения цитоллиза гепатоцитов при лечении туберкулеза у детей рифампицином и изониазидом.