

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою

УДК 616-08+615.276+616.36-003

АНТИЦИТОЛІТИЧНА ТА АНТИХОЛЕСТАТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ІЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ

© Я. С. Гудивок¹, Л. М. Шеремета¹, М. Г. Аравіцька², Н. І. Кукурудз¹, Г. М. Струтинський¹

¹ ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

² ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»

Резюме: досліджено порівняльну фармакотерапевтичну ефективність сучасних препаратів із гепатопротекторною активністю (амізону, силібору, α -токоферолу ацетату та тіотриазоліну) для лікування експериментальних токсичних гепатитів. Показано, що препарати проявили гепатопротекторний ефект за рахунок покращення порушених процесів білкового, жирового та вуглеводного обмінів. Визначена терапевтична різниця в дії гепатопротекторів обґрунтовує їх диференційоване призначення у клініці внутрішніх хвороб.

Ключові слова: гепатопротектори, токсичні гепатити, лікування.

Вступ. Печінка як орган, що відіграє провідну роль в регуляції обміну речовин, цілісності організму, підтримці гомеостазу, знешкодженні ксенобіотиків, є об'єктом масованого впливу чужорідних сполук, значний відсоток яких володіє вибірковою гепатотоксичністю. Серед них одне зі значних місць займають промислові отрути та медикаменти.

Сучасні дані, які були отримані вітчизняними та закордонними фахівцями, свідчать, що домінуючу роль у розвитку та прогресуванні гепатитів відіграє вірусна інфекція – до 70–80 % всіх випадків [1, 7]. Поряд з цим значний відсоток хронічних гепатитів (ХГ) складають ураження невірусної етіології. Серед них за сучасними, адаптованими до МКХ-10, класифікаціями як окремі форми виділяють алкогольний і токсичний (в тому числі й медикаментозний) гепатити [1, 3, 11]. Етіологічними факторами, що зумовлюють поширення ХГ невірусного походження, вважають складну екологічну ситуацію, яка призводить до токсичного ураження органа на фоні зниженої імунної компетентності організму, зловживання алкоголем та ліками, супутні автоімунні процеси [3, 8, 9]. Медичне та соціальне значення ХГ визначається не тільки їх значним поширенням, втратою працездатності серед осіб молодого віку, але й надзвичайно несприятливими наслідками – формуванням цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми.

В останні роки було виявлено, що, незважаючи на подібність клінічного перебігу, гепатити різного генезу неоднаково піддаються лікуванню гепатопротекторами. Особливо складною є

терапія алкогольного та деяких медикаментозних уражень печінки [1, 3, 7, 10]. Це пов'язано з тим, що механізм та локалізація пошкоджувального впливу ксенобіотиків в ацинусі різні.

Важливе місце в лікуванні хворих на гепатит посідають гепатопротектори, які складають широку групу різних за своєю природою та механізмом дії лікарських середників. В Україні на сьогодні зареєстровано понад 80 різних препаратів цієї групи, зокрема синтетичних вітчизняних препаратів (амізон, тіотриазолін, антраль, ліпін, ліолів, глутаргін), створених на основі оригінальних ідей вітчизняних вчених з використанням нових технологій. Їм притаманний широкий спектр фармакологічної дії та висока протективна активність при патології печінки.

Мета наших досліджень – провести порівняльний аналіз гепатопротекторної ефективності амізону, α -токоферолу ацетату, силібору та тіотриазоліну при експериментальних токсичних гепатитах.

Методи дослідження. Досліди проведено на 150 статевозрілих білих щурах масою 180–220 г. Відтворювали 3 моделі токсичного ураження печінки: гострий тетрахлорметановий гепатит (ГГ), алкогольно-тетрахлорметановий хронічний гепатит (ХГ), медикаментозний ізоніазид-рифампіциновий гепатит (МГ) [2].

Об'єктами дослідження були таблетки амізону по 0,25 г (10 мг/кг перорально), 10 % олійний ін'єкційний розчин α -токоферолу ацетату (50 мг/кг маси тіла підшкірно), таблетки силібору по 0,04 г (внутрішньошлунково по 25 мг/кг), тіотриазолін у вигляді 2,5 % розчину (100 мг/кг

внутрішньом'язово) [3–6]. Досліджувані препарати вводили один раз на день впродовж 7 діб після закінчення моделювання гепатиту. Отриманий ефект порівнювали із станом здорових і контрольних нелікованих тварин.

Оскільки запальний процес у печінці супроводжується інтенсифікацією процесів розпаду й застійними явищами, ефективність гепатопротекторної дії оцінювали за динамікою параметрів цитолізу (активністю ферментів аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ), величиною коефіцієнту де Рітиса – співвідношенням АсАТ/АлАТ, яке свідчить про активність процесу) та холестазу (активністю лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранс-пептидази (ГГТП)).

Результати й обговорення. Введення гепатотоксинів викликало у щурів однотипну патологічну реакцію, яка супроводжувалась характерними змінами активності трансаміназ, що свідчить про розвиток цитолізу гепатоцитів, а також ініціацією холестазу.

При всіх досліджуваних моделях гепатитів спостерігалось збільшення активності АлАТ та АсАТ (табл. 1). Проте відзначалися деякі відмінності. Так, при гострому ТХМ гепатиті активність АлАТ зростала майже в 4 рази ($p < 0,05$), АсАТ на в 1,5 рази ($p < 0,05$), при ізоніазид-ріфампіциновому гепатиті вони зростали відповідно на 57 % ($p < 0,05$) та 29,6 % ($p < 0,05$). При цьому коефіцієнт де Рітиса при ГГ та МГ був менше одиниці, що свідчить про наявність запального процесу. При алкогольно-ТХМ гепатиті активність обох трансфераз збільшувалася однаковою

мірою – в 1,4-1,5 рази ($p < 0,05$), при цьому коефіцієнт де Рітиса суттєво не змінювався. Хоч дані літератури щодо динаміки трансаміназ при алкогольних гепатитах різні, проте ряд дослідників відзначає переважне зростання активності АсАТ [8, 9]. Можливо, розбіжність даних залежить від ступеня алкогольного ураження печінки.

Активність маркерів холестазу ЛФ та ГГТП збільшувалась при всіх моделях патології, хоч і в різному ступені. Найбільш виражені ознаки холестазу спостерігалися при алкогольно-ТХМ ХГ. Активність ЛФ та ГГТП зросли, відповідно, в 1,94 ($p < 0,05$) та 5,8 рази ($p < 0,05$). При гострому ТХМ ураженні печінки активність ЛФ зростала в 1,98 ($p < 0,05$), а ГГТП – в 2,3 рази ($p < 0,05$), при МГ однаковою мірою – приблизно в 1,4 рази ($p < 0,05$).

Відомо, що ЛФ знаходиться переважно в каналікулярних і синусоїдальних мембранах гепатоцитів. При непрохідності жовчних протоків на будь-якому рівні ЛФ синтезується в мембранах печінкових клітин і переходить в кров. Тому збільшення її активності в сироватці крові розглядається як ознака холестатичного синдрому, який сприяє прогресуванню гепатиту і погіршує його перебіг.

Введення гепатопротекторів позитивно вплинуло на стан щурів з ГГ, що супроводжувалося зниженням інтенсивності патологічних процесів (табл. 1). Активність АлАТ під впливом введення амізону зменшилась на 34 % ($p < 0,05$), активність АсАТ – на 28 % ($p < 0,05$). Величина коефіцієнта де Рітиса наближалась до норми. Активність мар-

Таблиця 1. Вплив препаратів з гепатопротекторною активністю на показники цитолізу та холестазу в щурів з індукованими токсичними гепатитами

Показник	Інтактні тварини	Контроль	Амізон	Силібор	Токоферол	Тіотриазолін
Гострий токсичний гепатит						
АлАТ, ммоль/(л·год)	0,67±0,03	2,66±0,31 ¹	1,72±0,08 ^{1,2}	1,82±0,12 ^{1,2}	1,68±0,08 ^{1,2}	1,35±0,08 ^{1,2,3}
АсАТ, ммоль/(л·год)	1,64±0,09	2,45±0,12 ¹	1,77±0,12 ²	1,92±0,09 ^{1,2}	1,70±0,20 ²	1,93±0,10 ^{1,2}
ГГТП, нмоль/(г·мл)	20,2±1,1	46,8±2,6 ¹	26,3±1,3 ^{1,2}	25,4±1,1 ^{1,2}	35,4±1,5 ^{1,2,3}	28,1±1,2 ^{1,2}
ЛФ, нмоль/(лс)	3435±122	6814±220 ¹	5358±127 ^{1,2}	4374±125 ^{1,2,3}	5015±428 ^{1,2}	4932±116 ^{1,2}
Хронічний токсичний гепатит						
АлАТ, ммоль/(л·год)	1,30±0,10	2,01±0,12 ¹	1,37±0,12 ²	1,30±0,07 ²	1,57±0,06 ^{2,3}	1,35±0,06 ^{1,2}
АсАТ, ммоль/(л·год)	2,13±0,12	3,03±0,17 ¹	2,14±0,09 ²	2,00±0,13 ^{1,2}	2,04±0,11 ²	2,20±0,04 ^{1,2}
ГГТП, нмоль/(г·мл)	26,3±1,1	151,6±7,9 ¹	45,9±0,86 ^{1,2}	36,9±1,7 ^{1,2}	78,6±5,9 ^{1,2,3}	40,8±2,0 ^{1,2}
ЛФ, нмоль/(лс)	1161±75	2251±135 ¹	1873±144 ^{1,2}	1650±130 ^{1,2}	1944±127 ^{1,2}	1724±96 ^{1,2}
Медикаментозний токсичний гепатит						
АсАТ, ммоль/(л·год)	2,63±0,17	3,41±0,15 ¹	2,76±0,20 ²	2,50±0,24 ²	2,58±0,36 ²	2,56±0,24 ^{1,2}
АлАТ, ммоль/(л·год)	1,68±0,39	2,64±0,30 ¹	1,94±0,21 ^{1,2}	2,10±0,18 ^{1,2}	2,34±0,30 ¹	1,78±0,06 ^{1,2}
ГГТП, нмоль/(г·мл)	17,90±0,08	25,30±1,69 ¹	20,06±1,43 ^{1,2}	20,13±1,18 ^{1,2}	23,77±1,89 ^{1,3}	22,05±1,49 ^{1,2}
ЛФ, нмоль/(лс)	2729±116	3796±192 ¹	3088±204 ²	3010±258 ²	3453±303 ^{1,3}	3160±174 ²

Примітки: 1) ¹ – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин;
2) ² – $p < 0,05$ відносно контролю.

керів холестази ЛФ при введенні амізону знизилась на 21,4 % ($p < 0,05$), активність ГГТП – на 44 % ($p < 0,05$). Порівняння антицитолітичного і антихолестатичного ефектів амізону і силібору показало, що за впливом на активність АлАТ силібор статистично достовірно не відрізнявся від дії амізону, перевищуючи вплив на активність ЛФ ($p < 0,05$). Токоферол проявляв аналогічний з амізоном вплив на активність ЛФ. Позитивна дія тіотриазоліну була зіставна за ефектом на показники цитолізу і холестази з амізоном ($p < 0,05$).

При введенні гепатопротекторів щурам з ХГ також спостерігалось покращення стану тварин. Після введення амізону активність трансаміназ наближалась до норми (табл. 1). Активність ферментів-маркерів холестази зменшувалась: ЛФ на 17 % ($p < 0,05$), активність ГГТП знизилась більш суттєво (в 4,4 раза), але не досягла нормальних величин. Порівняльний аналіз впливу амізону й інших гепатопротекторів показав, що за впливом на активність трансаміназ й ферментів-маркерів холестази статистично достові-

рно не поступався дії силібору. В цілому, за впливом на показники цитолізу гепатоцитів і холестази при ХГ ефект амізону був найбільш подібним до тіотриазоліну.

В умовах МГ амізон паралельно із зменшенням інтенсивності вільнорадикальних процесів сприяв обмеженню розвитку цитолітичного синдрому. Активність АлАТ та АсАТ зменшувалась на 26,5 % ($p < 0,05$) та 20,5 % ($p < 0,05$) (табл. 1), зростав коефіцієнт де Рітиса. Послаблювалася також інтенсивність холестази, про що свідчило зменшення активності ЛФ та ГГТП при введенні амізону на 19 % ($p < 0,05$) та 13 % ($p < 0,05$). Порівняння антицитолітичного впливу амізону та інших гепатопротекторів свідчить про їх подібність. За антихолестатичним впливом амізон наближається до активності тіотриазоліну ($p < 0,05$) і силібору й перевищує вплив токоферолу.

Висновки. Виявлена терапевтична різниця у впливі препаратів із гепатопротекторною дією є обґрунтуванням їх диференційованого призначення в клініці внутрішніх хвороб.

Література

1. Вірусні гепатити і рак печінки / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, О. В. Рябоконт, В. С. Копча. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – 320 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 538 с.
3. Дроговоз С. М. Експериментальне обґрунтування альтернативи вибору гепатопротекторів / С. М. Дроговоз, Т. В. Бородин, Л. В. Деримедвідь // Ліки. – 1998. – № 5. – С. 32–35.
4. Скакун Н. П. Использование антиоксидантов для лечения больных туберкулёзом / Н. П. Скакун // Фармакол. и токсикол. – 1991. – № 1. – С. 80–84.
5. Стец В. Р. Експериментальна терапія тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліном / В. Р. Стец, І. А. Мазур, Є. Г. Книш // Ліки. – 1995. – № 1. – С. 80–82.
6. Ефективність нового українського препарату «Амізон» при хронічному токсичному гепатиті та його вплив на показники пероксидації ліпідів і системи антиоксидантного захисту / В. М. Фролов, В. О. Терьшин, Т. А. Бухтіарова [та ін.] // Ліки. – 2000. – № 5. – С. 3–6.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – P. 1–19.
8. Jaeschke H. Mechanisms of hepatotoxicity / H. Jaeschke, G. J. Gores, A. I. Cederbaum // Toxicol. Sci. – 2002. – Vol. 66. – P. 166–176.
9. Kleiner D. E. The pathology of drug-induced liver injury / D. E. Kleiner // Semin. Liver Dis. – 2009. – № 29(4). – P. 364–372.
10. Matteo R. Economic Assessment of an Anti-HCV Screening Program in Italy / R. Matteo, S. Coretti, A. Gasbarrini [et al.] // Value in Health. – 2013. – Vol. 16. – P. 965–972.
11. Moseley R. Liver and biliary tract / R. Moseley // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 19. – P. 181–184.

АНТИЦИТОЛИТИЧЕСКАЯ И АНТИХОЛЕСТАТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ С ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Я. С. Гудивок¹, Л. Н. Шеремета¹, М. Г. Аравицкая², Н. И. Кукурудз¹, Г. М. Струтинский¹

¹ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

²ГВУЗ «Прикарпатский национальный университет имени Василия Стефаника»

Резюме: статья посвящена исследованию сравнительной фармакотерапевтической эффективности современных препаратов с гепатопротекторной активностью (амизона, силибора, α -токоферола ацетата и тиотриазолина) для лечения экспериментальных токсических гепатитов. Показано, что препараты проявили гепатопротекторный эффект за счет уменьшения интенсивности процессов цитолиза и холестаза. Установлена разница в действии гепатопротекторов обосновывает их дифференцированное назначение в клинике внутренних болезней.

Ключевые слова: гепатопротекторы, токсические гепатиты, лечение.

ANTICYTOLYTIC AND ANTICHOLESTATIC EFFECTIVENESS OF HEPATOPROTECTIVE MEDICATIONS IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Ya. S. Hudyvok¹, L. M. Sheremeta¹, M. H. Aravitska², N. I. Kukurudz¹, H. M. Strutynsky¹

¹SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

²SHEI «Precarpathian National University by Vasyl Stefanyk»

Summary: the article is dedicated to the study of comparative pharmaco-therapeutic efficacy of modern medications with hepatoprotective activity (Amizon, Siliborum, α -Tocopherol acetate, and Thiothiazolinum) for the treatment of experimental toxic hepatitis. It is shown that the drugs showed hepatoprotective effect by improving processes disturbed protein, fat and carbonitrate metabolism. The revealed therapeutic difference in the influence of medications with hepatoprotective activity is the substantiation of their differentiated prescription in the clinic on internal diseases.

Key words: hepatoprotectors, toxic hepatitis, treatment.

Отримано 09.07.14