

© Погорова Г. А.

УДК 615. 2-72. 4. +615. 244+615. 244

Погорова Г. А.

ВПЛИВ МЕТАБОЛІТНИХ ПРЕПАРАТІВ З ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ НА ПОКАЗНИКИ ЦИТОЛІЗУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U009417.

Вступ. Відомо, що маркери цитолізу – активність аланін амінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) є показниками порушень структури і метаболізму життєво-важливих органів, тому при патологічних і екстремальних станах в сироватці крові активність цих показників зростає [1, 25]. Гепато- і органапротекторні властивості при різних патологічних станах встановлені у селенази [18], адеметіоніну [24], препаратів напівненасичених жирних кислот омега [12, 20], лівоноорму [19] і детоксили [15].

Попередніми дослідженнями порівнювали гепатопротекторний ефект селенази, препарату омега-3-поліненасичених жирних кислот епадолу, адеметіоніну, лівоноорму та детоксили на підставі їх впливу на енергетичний і прооксидантно-антиоксидантний обмін печінки, міокарду та тканин головного мозку при токсичному дихлоретановому гепатиті. При патології встановлено збільшення в усіх тканинах маркерів окисної модифікації білку – альдегідфенілгідрозонів (АФГ), карбоксилфенілгідрозонів (КФГ) та показнику ацидозу – лактату, при падінні показників антиоксидантного захисту – активності супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГПР), вмісту відновленого глутатіону (ВГ), показників енергетичного обміну – вмісту АТФ, малату, пірувату. При токсичному гепатиті селеназа відновлювала прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз в усіх органах, енергетичний метаболізм тільки в печінці і міокарді. Епадол не впливав на показники метаболізму в мозковій тканині щурів, нормалізував активність СОД, ГПР, АФГ, КФГ, вміст лактату в печінці, рівень КФГ, АТФ, пірувату, малату, лактату в міокарді. Адеметіонін при токсичному гепатиті відновлював показники енергетичного обміну та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу при токсичному гепатиті в усіх органах. Лівоноорм та детоксил реалізували захисну дію на всі показники метаболізму в гепатоцитах, в міокарді відновлювали лише маркери окислювальної модифікації білків і не впливали на показники енергетичного обміну і прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в головному мозку щурів [6, 7].

Тому доцільним було порівняти вплив селенази, епадолу, адеметіоніну, лівоноорму і детоксили за

показниками цитолізу відносно їх органапротекторної дії при токсичному гепатиті.

Мета дослідження – встановити вплив селенази, епадолу, адеметіоніну, лівоноорму і детоксили на показники цитолізу в сироватці крові щурів при токсичному гепатиті.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальні дослідження проводили на 49 нелінійних білих щурах – самцях масою тіла 170–190 г, отриманих з ПП «Біомодельсервіс» м. Київ. Щурів отримували згідно Методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [10]. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Протягом 20 днів щоденно щурів зважували і оглядали. Для моделювання токсичного гепатиту застосовували дихлоретан, який вводили внутрішньощлунково за допомогою металевого зонда щурам в дозі 500 мг/кг 1 раз на добу протягом 4 днів в суміші з оливковою олією (1:1). Токсичний гепатит, індукований дихлоретаном, супроводжується високим ступенем вільно-радикального окиснення, окисною модифікацією білків, дипривацією глутатіонової ланки тіолдисульфідної системи, порушенням енергетичного обміну, збільшенням об'єму жирової дистрофії і високим рівнем трансаміназ [5].

На 5 день експерименту введення токсичного агенту припинялося і протягом 10 днів усім тваринам дослідних груп вводили 1 раз на добу внутрішньощлунково селеназу в дозі 50 мкг/кг, адеметіонін в дозі 100 мг/кг, епадол в дозі 100 мг/кг, лівоноорм в дозі 100 мг/кг, детоксил в дозі 100 мг/кг. Препарати, погано розчинні в воді, вводили у вигляді суспензії, стабілізованої Твіном 80. Інтактна і контрольна група отримували внутрішньощлунково в аналогічному обсязі воду з Твіном-80. Біохімічні дослідження проводили на 20-й день експерименту. На цей термін спостереження тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), швидко забирали кров. Ефективність лікування оцінювали за біохімічними показниками сироватки крові (визначали активність АлАТ, АсАТ, ЛФ), встановлюючи рівень цитолізу і антицитолітичну активність препаратів за допомогою біхроматичної фотометричної системи загального призначення STAT FAX 1904

PLUS (Awareness Technology inc, США). Активність АлАТ, АсАТ, ЛФ виражали в ОД/л. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова-Смирнова (D) і Lillifors, а також Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Дані представлені у вигляді середньої і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення. Результати дослідження оброблені з застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми STATISTICA® for Windows 6.0 (Stat. Soft. Inc. NAXXR 712D 83214 FANS), а також SPSS 16.0 "Microsoft Excel 2003". Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно отриманих даних у щурів в сироватці периферійної крові при дихлоретановому гепатиті зростає активність маркерів цитолізу АлАТ на 58 %, АсАТ на 28 %, ЛФ на 27 % (таблиця), що підтверджує зміни метаболізму та функції органів і узгоджується з порушенням показників енергетичного та прооксидантно-антиоксидантного обміну у щурів в серці, печінці, тканинах мозку при цій патології. Підвищення активності ЛФ в сироватці крові також свідчить про наявність холестази та атрофічних змін в печінці [4, 14, 16]. Досліджувані препарати диференційовано відновлюють активність біохімічних показників, тобто знижують активність маркерів цитолізу (табл.). Епадол зменшує активність АлАТ на 23 %, АсАТ на 11 %, ЛФ на 15 %; селеназа – АлАТ на 32 %, АсАТ на 17 %, ЛФ на 17 %. Адеметіонін знижує активність АлАТ на 26 %, АсАТ на 14 %, ЛФ на 13 %. Під впливом лівонорму АлАТ знижується на 22 %, АсАТ на 11 %, ЛФ на 13 %, детоксилу – АлАТ на 22 %, АсАТ на 11 %, ЛФ на 11 %.

Відомо, що дихлоретан, в першу чергу, є гепатотропним токсином, що пошкоджує мембрани та органи гепатоцитів, тому більш суттєві зміни метаболізму спостерігаються в печінці, але також знижується обмін речовин і в інших життєво-важливих органах, таких як міокард, мозкова тканина [8, 17, 23]. Цей токсин, як і інші пошкоджуючі фактори, викликає стан оксидативного стресу, активуючи вільнорадикальне окиснення та перекисне окиснення ліпідів, що веде до пошкодження мембран та загибелі клітин [21]. При оксидативному стресі порушуються функціонально-структурна цілісність гепатоцитів та структура і функція мітохондрій. Маркери цитолізу (активність АлАТ, АсАТ, ЛФ), вміст яких зростає в сироватці крові, висвітлюють деструктивні і метаболічні зміни в гепатоцитах, в міокарді, мозковій тканині, що було відмічено нашими попередніми дослідженнями при моделюванні дихлоретанового гепатиту. При гострій інтоксикації, в тому числі дихлоретаном, коли при розвитку оксидативного стресу відмічають лише перший етап (ініціальний), можливе проведення фармакологічної корекції, яка в наших дослідженнях була здійснена введенням селенази, адеметіоніну, епадолу, лівонорму та детоксилу, що представляють антиоксиданти, належать до сквенджерів вільних радикалів жирних кислоти та гідроперексидів [11].

Таблиця

Вплив селенази, епадолу, адеметіоніну, детоксилу і лівонорму на показники цитолізу в сироватці крові щурів при дихлоретановому токсичному гепатиті

Умови експерименту	АлАТ ОД/л	АсАТ ОД/л	ЛФ ОД/л
Інтактні щури	117 ± 12,2	210 ± 12,2	197 ± 13,3
Дихлоретановий гепатит	185 ± 10,3*	265 ± 8,2*	254 ± 7,5*
Дихлоретановий гепатит+епадол	136 ± 7,7**	235 ± 7,5**	215 ± 7,3**
Дихлоретановий гепатит+селеназа	121 ± 11,2**	220 ± 9,2**	203 ± 8,9**
Дихлоретановий гепатит+адеметіонін	130 ± 12,8**	231 ± 7,9**	221 ± 6,3**
Дихлоретановий гепатит+лівонорм	137 ± 6,8**	236 ± 6,9**	231 ± 4,2**
Дихлоретановий гепатит+детоксил	138 ± 9,1**	234 ± 5,2**	233 ± 5,9**

Примітка: * $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно з гепатитом.

Більш виражено знижують активність маркерів цитолізу селеназа і адеметіонін, що пов'язано з їх механізмами дії. Селен у складі селенази включається в структуру глутатіонпероксидази, яка руйнує гідроксипероксидазу та захищає мембрани ліпідів [2, 3, 9].

Адеметіонін належить до похідних метіоніну і не тільки завдяки антиоксидантній дії підсилює елімінацію вільних радикалів, але приймає участь у важливих біохімічних процесах, які лежать в основі регенерації клітин: трансметилуванні, синтезі поліамінів та ін. [13, 22]. Крім того, за нашими дослідженнями при дихлоретановому гепатиті саме ці сполуки відновлюють енергетичний обмін та прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз не тільки в печінці, міокарді, але і в тканинах головного мозку.

Таким чином, отримані дані обґрунтовують доцільність застосування препаратів з гепатопротекторною та органопротекторною дією (селенази, епадолу, адеметіоніну, лівонорму, детоксилу) при токсичному дихлоретановому гепатиті.

Висновки.

1. В умовах дихлоретанового гепатиту в сироватці крові щурів підвищується активність маркерів цитолізу АлАТ, АсАТ, ЛФ.

2. Селеназа, епадол, адеметіонін, лівонорм, детоксил при внутрішньошлунковому курсовому введенні щурам з токсичним дихлоретановим гепатитом диференційовано знижують показники цитолізу (активність АлАТ, АсАТ, ЛФ) в сироватці крові.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується встановити взаємозв'язок між змінами показників гепатопротекторної та органопротекторної активності препаратів синтетичного і природного походження – селенази, епадолу, адеметіоніну, лівонорму, детоксилу та характеристиками їх квантво-хімічної активності.

Література

1. Білай І. М. Фармакологічні дослідження 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу при парацетамоловому гепатиті / І. М. Білай, С. О. Михайлюк, В. В. Парченко [та ін.] // Укр. біофармацевтичний журнал. – 2014. – Т. 12, №3. – С. 60–62.
2. Громова О. А. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения / О. А. Громова, Н. В. Гоголева // Мед. неотл. состояний. – 2010. – Т. 31, №6. – С. 124–128.
3. Коржинський Ю. С. Селен: біологічна роль і потреба дитячого організму / Ю. С. Коржинський, Х. Б. Слівінська–Курчак // Медицина транспорту України. – 2011. – №4. – С. 90–93.
4. Морозов С. Ю. Гепатопротекторы в практике врача-клинициста / С. Ю. Морозов // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 25–26.
5. Мышкин А. В. Окислительный стресс и повреждение печени при химических воздействиях / А. В. Мышкин, А. Б. Бакиров. – Уфа, 2001. – 176 с.
6. Поготова Г. А. Вплив лівономру та детоксилу на енергетичний обмін, прооксидантно-антиоксидантну систему в печінці, міокарді та головному мозку щурів при дихлоретановому гепатиті / Г. А. Поготова, Н. О. Горчакова, І. Ф. Беленічев, І. С. Чекман // Вісн. проблем біол. і мед. – 2014. – Т. 3, Вип. 3. – С. 187–191.
7. Поготова Г. А. Дія селенази на показники енергетичного обміну та прооксидантно-антиоксидантної системи в органах щурів при токсичному гепатиті / Г. А. Поготова, Н. О. Горчакова, І. Ф. Беленічев, І. С. Чекман // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. – Т. 2, Вип. 3. – С. 216–220.
8. Сивоконюк О. В. Патоморфологические аспекты периферической иммунной системы при экспериментальном токсическом гепатите / О. В. Сивоконюк, А. И. Даниленко // Достижения биологии та медицины. – 2010. – № 1 (15). – Р. 14–17.
9. Степанов Ю. М. Селен и заболевания печени / Ю. М. Степанов, В. В. Белицкий, С. В. Косинская // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – №4 (66). – С. 90–100.
10. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств / А. В. Стефанов. – Киев : Авиценна, 2002. – 568 с.
11. Чекман И. С. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 1. – С. 22–28.
12. Шевелек А. Н. Влияние омега-3 полиненасыщенных кислот на биоэлектрическую активность сердца у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий / А. Н. Шевелек // Укр. кард. журнал. – 2014. – № 2. – С. 93–99.
13. Юрьев К. Л. Гептрал® (адemetионин) – гепатопротектор и антидепрессант / К. Л. Юрьев // Укр. мед. часопис. – 2012. – Т. 1, №87. – С. 61–69.
14. Andrade R. Drug-induced liver injures analysis of 461 residences sublimitted to the Spanish registry a 10-years period / R. Andrade, M. Lucena, M. C. Fernandes [et al.] // Gastroenterol. – 2005. – Vol. 129. – P. 512–521.
15. Bell L. N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury / L. N. Bell, N. Chalasani // Semin Liver Dis. – 2009. – Vol. 29, №4. – P. 337–347.
16. Donnelly K. L. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Donnelly K. L., Smith C. I., Schwarzenberg S. J. [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115, №5. – P. 1343–1351.
17. Hotchkiss J. A. Acute toxicologic and neurotoxic effects of inhaled 1,2-dichloroethane in adult Fischer 344 rats / J. A. Hotchkiss, A. K. Andrus, K. A. Johnson [et al.] // Food Chem Toxicol. – 2010. – Vol. 48, №2. – P. 470–481.
18. Kamburov S. Similarities and peculiarities between the crystal structures of the hydrates of sodium sulfate and selenate / S. Kamburov, H. Schmidt, W. Voigt, C. Balarew // Acta Crystallogr. B. Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater. – 2014. – Vol. 70 (Pt 4). – P. 714–722.
19. Malekinejad H. Silymarin attenuates mycophenolate mofetil-induced duodenal disorders in rats / H. Malekinejad, S. Sheikhzadeh, R. Hobbenaghi // Avicenna J Phytomed. – 2014. – Vol. 4, №3. – P. 170–181.
20. Ross B. M. Breath ethane concentrations in healthy volunteers correlate with a systemic marker of lipid peroxidation but not with omega-3 Fatty Acid availability / B. M. Ross, I. Glen // Metabolites. – 2014. – Vol. 4, №3. – P. 572–579.
21. Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? / Y. Saisho // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15, №10. – P. 18381–18406.
22. Sukach M. S. Influence of heptral on the functional-metabolic indices of the liver of rats with necrotizing pancreatitis / M. S. Sukach, V. T. Dolgikh // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. – 2013. – Vol. 2. – P. 41–44.
23. Sweeney L. M. Physiologically based pharmacokinetic model development and simulations for ethylene dichloride (1,2-dichloroethane) in rats / L. M. Sweeney, S. A. Saghir, M. L. Gargas // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2008. – Vol. 51, №3. – P. 311–323.
24. Virukalpattigopalratnam M. P. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India / M. P. Virukalpattigopalratnam, T. Singh, A. C. Ravishankar / J. Indian. Med. Assoc. – 2013. – Vol. 111, № 12. – P. 856–859.
25. Zhang G. M. Reference Intervals for Total Bilirubin, ALT, AST and Creatinine in Healthy Chinese Elderly / G. M. Zhang, Y. J. Xia, X. X. Guo [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2014. – Vol. 20. – P. 1778–1782.

УДК 615. 2-72. 4. +615. 244+615. 244

ВПЛИВ МЕТАБОЛІТНИХ ПРЕПАРАТІВ З ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ НА ПОКАЗНИКИ ЦИТОЛІЗУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

Поготова Г. А.

Резюме. При дихлоретановому гепатиті підвищується активність показників цитолізу в сироватці крові щурів, що висвітлює порушення функції і метаболізму в життєвоважливих органах. Гепатопротектори природного і синтетичного походження – селеназа, епадол, адemetіонін, лівономр, детоксил при

внутришньошлунковому курсовому введенні щурам з токсичним дихлоретановим гепатитом диференційовано понижують показники цитолізу (активність АлАТ, АсАТ, ЛФ) в сироватці крові.

Ключові слова: селеназа, епадол, адеметионін, лівонорм, детоксил, токсичний гепатит, показники цитолізу.

УДК 615. 2-72. 4. +615. 244+615. 244

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОЛИЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Поготова Г. А.

Резюме. При дихлоретановом гепатите повышается активность показателей цитоліза в сыворотке крови крыс, что указывает на нарушение функции и метаболизма в жизненноважных органах. Гепатопротекторы природного и синтетического происхождения – селеназа, эпадол, адеметионин, ливонорм, детоксил при внутрижелудочном курсовом введении крысам с токсическим дихлоретановим гепатитом дифференцированно понижают показатели цитоліза (активность АлАТ, АсАТ, ЩФ) в сыворотке крови.

Ключевые слова: селеназа, эпадол, адеметионин, ливонорм, детоксил, токсический гепатит, показатели цитоліза.

UDC 615. 2-72. 4. +615. 244+615. 244

The Metabolic Drugs with Hepatoprotective Effect Influence on the Indicators of Cytolysis in the Blood Serum of Rats with Toxic Hepatitis

Pogotova G. A.

Abstract. Introduction. It is known that the cytolysis markers activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (APH) are indicators of disturbances in the vital organs structure and metabolism in pathology and extreme factors influence. It have been established hepato- and organoprotective properties of selenase, drugs of omega fatty acids, ademethionin, livonorm and detoxyl in various pathological conditions. Therefore it is advisable to compare the influence of selenase, drugs of omega fatty acids, ademethionin, livonorm and detoxyl on the indicators of cytolysis that will show their organoprotective properties in toxic hepatitis.

Aim of the investigation. The aim of the study was to determine the influence selenase, drugs of omega fatty acids, ademethionin, livonorm and detoxyl on indicators of cytolysis in the serum of rats with toxic hepatitis.

Objects and methods. Experimental studies were performed on 49 nonlinear white rats – males weight 170-190 g. The experiments with rats was conducted according to Methodical recommendations of the SCE of the Ministry of health of Ukraine. For modeling toxic hepatitis it was used dichloroethane that administered orally to rats through the metal atraumatic probe at a dose of 500 ml/kg in a 50 % solution in sunflower oil 1 time a day for 4 days. On the 5th day of the experiment, the introduction of a toxic agent was stopped, and within 10 days the rats were divided into 7 groups of 7 animals: group 1 – the intact animals, group 2 – the animals with toxic hepatitis, group 3 – the animals with toxic hepatitis and epadol, group 4 – the animals with toxic hepatitis and selenase, group 5 – the animals with toxic hepatitis and ademathionin, group 6 – the animals with toxic hepatitis and livonorm, group 7 – the animals with toxic hepatitis and detoxyl. Organoprotective activity of ademethionin, epadol, livonorm drugs has been studied on dichlorethane hepatitis experimental models in course intragastric administration in the dose of 100 mg/kg every drug within 20 days after pathology modeling. Selenase was administered in the dose of 50 mg/kg within 20 days after pathology modeling.

Research results and their discussion. It is established that in the blood serum of rats with toxic hepatitis the activity of AST, ALT, APH has been increased. This data is coordinated with the changes in prooxidant-antioxcidanet homeostasis and energy metabolism in liver, heart and brain homogenates of animals with toxic hepatitis. Selenase, drugs of omega fatty acids, ademethionin, livonorm and detoxyl in the conditions of intragastric administration in dichlorethane hepatitis have differentiated hepatoprotective effect on the energy metabolism and prooxidant-antioxidant homeostasis in the hepatocytes. We have shown that selenase, drugs of omega fatty acids, ademethionin, livonorm and detoxyl in toxic hepatitis restore the activity of AST, ALT, APH.

These data substantiate the expediency of drugs with hepatoprotective and organoprotective action (Selenase, epadol, ademethionin, livonorm, detoxyl) application in toxic dichlorethane hepatitis.

Conclusion. In the conditions terms dichlorethane hepatitis in blood serum of rats increased activity markers cytolysis ALT, AST, APH. Selenase, epadol, ademethionin, livonorm, detoxyl reduce the indicators of cytolysis (activity of ALT, AST, APH) in the rats serum in toxic hepatitis. In dichlorethane hepatitis selenase, drugs of omega fatty acids, ademethionin, livonorm and detoxyl prevent the changes of the indicators of cytolysis (activity of ALT, AST, APH) in the rats serum.

Keywords: Selenase, epadol, ademethionin, livonorm, detoxyl, toxic hepatitis, energy metabolism, indicators of cytolysis.

Рецензент – проф. Дубінська Г. М.

Стаття надійшла 2. 09. 2014 р.