

77182.

9. Лупанов В. П. Применение нитратов у больных стабильной стенокардией / В. П. Лупанов // Русский медицинский журнал. Ї 2006. Ї Т.14, №20(272). Ї С.1406Ї1410.

10. Лишневская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее / В.Ю. Лишневская // Consilium medicum Ukraina. Ї 2008. Ї №1. Ї С. 34Ї39.

11. Маркин А.А. Определение активности СОД, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы на биохимическом анализаторе TECHNICON RA-1000 / А.А. Маркин, О.А. Журавлева, О.А. Деленя // Клиническая лабораторная диагностика.

– 1992. – № 11-12. – С.37–41.

12. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца / А.Л. Голиков, М.М. Лукьянов, В.Ю. Полумисков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Ї 2005. Ї № 3. (Ч.1.) Ї С.10-16.

13. Федорова Т.К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюорометри / Т.К. Федорова, Т.С. Коршунова, Э.Т. Ларская // Лаб. дело. Ї 1983. Ї №3. Ї С. 25Ї28.

Одержано 19.03.2012 року.

УДК 616-08+615.276+616.36-003

ВПЛИВ СУЧАСНИХ ПРЕПАРАТІВ З ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТАХ

Шеремета Л.М.¹, Аравіцька М.Г.², Кукурудз Н.І.¹, Гудивок Я.С.¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет

²Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника

ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

Шеремета Л.Н., Аравицкая М.Г., Кукурудз Н.И., Гудивок Я.С.

¹Івано-Франківський національний медичний університет

²Прикарпатский национальный университет имени Василия Стефанька

THE INFLUENCE OF CURRENT MEDICATIONS WITH HEPATOPROTECTIVE ACTION ON THE STATE OF LIPID PEROXIDATION IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Sheremeta L.M., Aravitska M.G., Kukurudz N.I., Gudyvok Ya.S.

¹Ivano-Frankivsk National Medical University

²Prycarpatian National University by V.Stephanica

Резюме. Стаття присвячена дослідженню порівняльної фармакотерапевтичної ефективності сучасних препаратів із гепатопротекторною активністю (амізона, силібора, а-токоферола ацетата та тіотриазоліна) для лікування експериментальних токсичних гепатитів. Дослідження проведено на трьох моделях токсичних гепатитів (гострого тетрахлорметанового, хронічного алкогольно-тетрахлорметанового, медикаментозного ізоніазид-ріфампіцинового). Показано, що препарати проявили гепатопротекторний ефект за рахунок пригнічення вільнорадикального окислення і покращення показників антиоксидантного стану організму. Визначена терапевтична різниця у дії гепатопротекторів обґрунтовує їх диференційоване призначення у клініці внутрішніх хвороб.

Ключові слова: гепатопротектори, токсичні гепатити, лікування.

Резюме. Статья посвящена исследованию сравнительной фармакотерапевтической эффективности современных препаратов с гепатопротекторной активностью (амизона, силибора, а-токоферола ацетата и тиотриазолина) для лечения экспериментальных токсических гепатитов. Исследование проведено на трех моделях токсических гепатитов (острого тетрахлорметанового, хронического алкогольно-тетрахлорметанового, медикаментозного изониазид-рифампицинового). Показано, что препараты проявили гепатопротекторный эффект за счет угнетения свободнорадикального окисления и улучшения показателей антиоксидантного состояния организма. Установленная разница в действии гепатопротекторов обосновывает их дифференцированное назначение в клинике внутренних болезней.

Ключевые слова: гепатопротекторы, токсические гепатиты, лечение.

Summary. The article investigates comparative pharmacological efficacy of modern drugs with hepatoprotective activity (amizon, silybor, a-tocopherol acetate and thiotriazoline) for the treatment of experimental toxic hepatitis. The survey was conducted on three models of toxic hepatitis (acute tetrahlormetane, chronic alcohol tetrahlormetane, drug-induced). Shown that the drugs showed hepatoprotective effect through the inhibition of free radical oxidation and antioxidant status improvement of the body. Determine the difference in the therapeutic action hepatoprotectors justifies their differential appointment in the clinic of internal diseases.

Key words: hepatoprotectors, experimental toxic hepatitis, treatment.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Захворювання гепатобіліарної системи займають значне місце у клініці внутрішніх хвороб. В усьому світі відзначається постійне зростання захворювань печінки, викликане несприятливою екологічною обстановкою, надмірним вживанням алкоголю, розповсюдженням гепатотропних вірусів, зниженням імунологічної реактивності організму. За сучасними даними, в Україні 70-80 % хронічних захворювань печінки є наслідком перенесеного вірусного гепатиту, 20-30 % складають токсичні ураження печінки [1]. Тому останніми роками в Україні збільшився арсенал синтетичних вітчизняних гепатопротекторних ліків (амізон, тіотриазолін, антраль, ліпін, ліолів, глотаргін), створених на основі оригінальних ідей українських вчених з використанням нових технологій. Їм притаманний широкий спектр фармакологічної дії та висока протективна активність при патології печінки.

Мета дослідження - провести порівняльний аналіз гепатопротекторної ефективності амізона, а-токоферола ацетата, силібора та тіотриазоліна при експериментальних токсичних гепатитах.

Матеріали і методи

Досліди проведені на 217 статевозрілих білих щурів вагою 180-220 г. Відтворювались 3 моделі токсичного ураження печінки: гострий тетрахлорметановий гепатит (ГГ), алкогольно-тетрахлорметановий хронічний гепатит (ХГ), медикаментозний ізоніазид-ріфампіциновий гепатит (МГ) [2].

Об'єктами дослідження були таблетки амізону по 0,25 г (10 мг/кг перорально), 10 % олійний ін'єкційний розчин а-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) [3,4,5,6]. Досліджувані препарати вводили один раз на день впродовж 7 діб.

Оскільки запальний процес у печінці завжди супроводжується оксидативним стресом, ефективність гепатопротекторної дії оцінювали за динамікою параметрів ліпопероксидації: вмісту проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – дієвих кон'югатів (ДК), суми кетодієнів (КД) та сполучених трієнів (СТ) в ізопропанольній та гептановій фракціях і кінцевого продукту – малонового діальдегіду (МДА) в паренхімі печінки та у сироватці крові. Як показники стану антиоксидантного захисту (АОЗ) визначали активність каталази у паренхімі органу, активність церулоплазміну (ЦП), насиченість трансферину (ТФ) залізом у сироватці крові.

Результати та їх обговорення

Введення гепатотоксинів викликало у щурів токсичний гепатит, який супроводжувався дисбалансом процесів ПОЛ та системи АОЗ (табл. 1, 2, 3). Спостерігалось збільшення вмісту інтермедіатів ПОЛ у гомогенаті печінки та сироватці крові (ДК, КТ та СТ). Утворення цих продуктів є наслідком процесів пероксидації фосfolіпідів і жирних кислот, тому їх накопичення свідчить про пошкодження мембран гепатоцитів. Вміст МДА збільшувався як у паренхімі печінки, так і в сироватці крові. Паралельно із активацією процесів

Таблиця 1. Вплив сучасних препаратів з гепатопротекторною активністю на показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту у щурів з гострим гепатитом (M±m, n=8-10)

Показник	Інтактні тварини	Контроль	Амізон	Силібор	Токоферол	Тіотриазолін	
Показники ліпопероксидації							
Ізопропанольна фракція	ДК, од ІО	1,21±0,08	2,12±0,10 ¹	1,37±0,07 ²	1,62±0,05 ^{1,2}	1,45±0,04 ^{1,2}	1,40±0,08 ^{1,2}
	КД+СТ, од ІО	1,27±0,10	1,71±0,07 ¹	1,08±0,04 ^{1,2}	1,54±0,08 ^{1,2}	1,49±0,04 ^{1,2}	1,45±0,07 ^{1,2}
Гептанова фракція	ДК, од ІО	0,83±0,04	1,33±0,05 ¹	1,08±0,04 ^{1,2}	1,19±0,02 ^{1,2}	1,16±0,04 ^{1,2}	1,12±0,04 ^{1,2}
	КД+СТ, од ІО	0,97±0,05	1,30±0,08 ¹	1,12±0,05 ^{1,2}	1,20±0,09 ^{1,2}	1,18±0,03 ^{1,2}	1,14±0,02 ^{1,2}
МДА гомогенату печінки, нмоль/г	57,5±4,7	102,6±2,4 ¹	68,4±4,6 ^{1,2}	82,8±2,2 ^{1,2}	66,5±4,2 ^{1,2}	74,6±3,1 ^{1,2}	
МДА сироватки крові, мкмоль/л	0,51±0,02	0,96±0,02 ¹	0,64±0,03 ^{1,2}	0,72±0,10 ^{1,2}	0,70±0,90 ^{1,2}	0,62±0,06 ^{1,2}	
Показники антиоксидантного захисту							
Каталаза, мккат/г	4,36±0,05	2,12±0,05 ¹	3,82±0,11 ^{1,2}	3,56±0,07 ^{1,2}	3,95±0,11 ^{1,2}	3,99±0,12 ^{1,2}	
ЦП, мг/мл	293±16	658±20 ¹	499±18 ^{1,2}	599±22 ^{1,2,3}	582±20 ^{1,2}	524±17 ^{1,2}	
ТФ, УО	0,22±0,03	0,17±0,01 ¹	0,21±0,01 ²	0,18±0,01	0,19±0,01 ^{1,2}	0,22±0,02 ²	

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

ПОЛ спостерігався дисбаланс ферментів антиоксидантного захисту: зменшення активності каталази, збільшення активності ЦП при зниженій насиченості ТФ залізом. Дисбаланс у системі ЦП/ТФ свідчить про накопичення в орга-

Таблиця 2. Вплив сучасних препаратів з гепатопротекторною активністю на показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту у щурів з хронічним гепатитом (M±m, n=8-10)

Показники	Інтактні тварини	Контроль	Амізон	Силібор	Токоферол	Тіотриазолін	
Показники ліпопероксидації							
Ізопропанольна фракція	ДК, од ІО	1,13±0,03	1,74±0,06 ¹	1,26±0,03 ^{1,2}	1,34±0,04 ^{1,2}	1,23±0,03 ^{1,2}	1,26±0,05 ^{1,2}
	КД+СТ, од ІО	1,28±0,05	1,76±0,03 ¹	1,29±0,04 ²	1,48±0,04 ^{1,2}	1,32±0,03 ²	1,40±0,03 ^{1,2}
Гептанова фракція	ДК, од ІО	0,68±0,03	1,23±0,05 ¹	0,95±0,05 ^{1,2}	1,02±0,05 ^{1,2}	0,91±0,04 ^{1,2}	0,86±0,04 ^{1,2}
	КД+СТ, од ІО	0,74±0,04	1,53±0,04 ¹	0,82±0,05 ²	1,16±0,03 ^{1,2}	0,80±0,03 ^{1,2}	0,84±0,03 ^{1,2}
МДА гомогенату печінки, нмоль/г	55,7±3,4	89,1±4,4 ¹	61,1±4,0 ²	57,7±5,1 ^{1,2}	66,7±3,9 ^{1,2}	66,2±1,5 ^{1,2}	
МДА сироватки крові, мкмоль/л	0,62±0,06	0,98±0,08 ¹	0,72±0,05 ^{1,2}	0,86±0,06 ^{1,2}	0,88±0,05 ^{1,2}	0,80±0,03 ^{1,2}	
Показники антиоксидантного захисту							
Каталаза, мккат/г	4,82±0,08	2,20±0,08 ¹	4,16±0,16 ^{1,2}	4,06±0,12 ^{1,2}	3,96±0,16 ^{1,2}	4,24±0,12 ^{1,2}	
ЦП, мг/мл	482±12	618±33 ¹	499±25 ²	531±19 ^{1,2}	553±28 ^{1,2}	506±15 ^{1,2}	
ТФ, УО	0,23±0,01	0,16±0,01 ¹	0,20±0,01 ^{1,2}	0,17±0,01 ^{1,2}	0,17±0,01 ^{1,2}	0,20±0,02 ^{1,2}	

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

Таблиця 3. Вплив сучасних препаратів з гепатопротекторною активністю на показники ліперпероксидації та антиоксидантного захисту у щурів з медикаментозним гепатитом (M±m, n=8-10)

Показники	Інтактні тварини	Контроль	Амізон	Силібор	Токоферол	Тіотриазолін	
Показники ліперпероксидації							
Ізопротанольна фракція	ДК, од ІО	0,93±0,05	2,04±0,09 ¹	1,03±0,02 ^{1,2}	1,22±0,07 ^{1,2}	1,15±0,04 ^{1,2}	1,19±0,06 ^{1,2}
	КД+СТ, од ІО	1,18±0,04	1,63±0,07 ¹	1,20±0,03 ²	1,31±0,06 ^{1,2}	1,20±0,03 ²	1,22±0,05 ²
Гептанова фракція	ДК, од ІО	0,92±0,03	1,34±0,06 ¹	1,18±0,05 ^{1,2}	1,25±0,03 ^{1,2}	1,23±0,05 ^{1,2}	1,20±0,03 ^{1,2}
	КД+СТ, од ІО	1,04±0,05	1,48±0,03 ¹	1,20±0,05 ^{1,2}	1,40±0,02 ^{1,2}	1,35±0,06 ^{1,2}	1,27±0,04 ^{1,2}
МДА гомогенату печінки, нмоль/г	39,4±1,8	61,4±3,1 ¹	48,3±2,4 ^{1,2}	41,9±1,4 ²	46,5±1,6 ^{1,2}	47,4±1,5 ^{1,2}	
МДА сироватки крові, мкмоль/л	0,54±0,02	0,79±0,04 ¹	0,68±0,04 ^{1,2}	0,61±0,02 ^{1,2}	0,70±0,03 ^{1,2}	0,63±0,02 ^{1,2}	
Показники антиоксидантного захисту							
Каталаза, мккат/г	5,21±0,18	2,86±0,17 ¹	4,86±0,32 ^{1,2}	4,54±0,22 ^{1,2}	4,36±0,31 ^{1,2}	4,84±0,25 ^{1,2}	
ЦП, мг/мл	373±26	494±32 ¹	430±47 ^{1,2}	447±51 ^{1,2}	448±26 ^{1,2}	435±29 ^{1,2}	
ТФ, УО	0,26±0,02	0,17±0,02 ¹	0,22±0,02 ^{1,2}	0,19±0,02 ¹	0,20±0,02 ¹	0,22±0,02 ^{1,2}	

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

нізмі іонів заліза, здатних викликати активацію процесів ПОЛ.

Застосування гепатопротекторів покращувало стан щурів у порівнянні з групою контролю при всіх видах токсичних гепатитів. Спостерігалась позитивна динаміка концентрації продуктів ПОЛ та стану АОЗ.

Так, порівняння впливу амізону із дією рослинного гепатопротектора силібору при ІГ свідчило, що за нормалізуючим впливом на вміст продуктів ПОЛ останній поступався перед введенням амізону (табл. 1). Концентрація МДА в паренхімі печінки зменшилась і була нижча, ніж при введенні амізону. Силібор проявляв менш виражений позитивний вплив на активність ферментів АОЗ. Токоферол проявляв нормалізуючу дію на показники ПОЛ, співставимо з ефектом амізону, хоч вплив на параметри АОЗ у останнього був більш вираженим. Тіотриазолін за характером і ступенем впливу на показники ПОЛ статистично достовірно не відрізнявся за активністю від амізону.

В умовах ХГ порівняння впливу амізону з дією інших гепатопротекторів на вміст продуктів ПОЛ показало, що за ефективністю він найбільше подібний до токоферолу і тіотриазоліну та перевищував вплив силібору (табл. 2). Ана-

ліз впливу на активність ферментів системи АОЗ показало, що близьку до амізону ефективність має тіотриазолін. Активність каталази і ЦП під впливом силібору і токоферолу статистично достовірно не відрізнялись від дії амізону. Проте насиченість ТФ залізом під впливом цих препаратів практично не відрізнялась від такої у нелікованих тварин і була суттєво меншою, ніж при дії амізону.

Порівняльний аналіз впливу гепатопротекторів на активність процесів ПОЛ і АОЗ при ІГ свідчить, що нормалізуюча дія амізону на вміст продуктів ПОЛ у паренхімі печінки найвираженіша і значно перевищує ефекти токоферолу та силібору, подібна до ефектів тіотриазоліну (табл. 3). За впливом на вміст МДА амізон поступається перед силібором і наближається до впливу тіотриазоліну й токоферолу. Вплив амізону на показники АОЗ співставляється з активністю тіотриазоліну і перевищує ефекти токоферолу й силібору.

Висновки

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

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у проведенні порівняльного аналізу впливу препаратів з гепатопротекторною дією на секреторну функцію печінки.

Література

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити і рак печінки / Андрейчин М.А., Дрижак В.І., Рябоконт О.В., Копча В.С. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – 320 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 538 с.
3. Дрогозов С.М. Експериментальне обґрунтування альтернативи вибору гепатопротекторів / С.М. Дрогозов, Т.В. Бородин, Л.В. Деримедвідь // Ліки. – 1998. - № 5. – С. 32-35.
4. Скакун Н.П. Использование антиоксидантов для лечения больных туберкулезом / Н.П. Скакун // Фармакол. и токсикол. – 1991. – № 1. – С. 80-84.
5. Стец В.Р. Експериментальна терапія тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліном / Стец В.Р., Мазур І.А., Книш Є.Г. // 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. Терешин, Т.А. Бухтігарова та ін. // Ліки. – 2000. - № 5. – С. 3-6.

Одержано 20.02.2012 року.