

Висновки

1. Застосування ОТ у комплексному лікуванні хворих на ГХ із МС ефективно коректує ліпідний обмін, статистично вірогідно зменшуючи рівень ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, підвищуючи рівень ЛПВЩ на всіх етапах спостереження.

2. Використання ОТ у комплексному лікуванні хворих на ГХ із МС сприяє досягненню рекомендованих цільових рівнів ліпідів у більшості пацієнтів і в коротші терміни порівняно з медикаментозною терапією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сиволан В. Д., Михайловська Н. С. Інфаркт міокарда та метаболічний синдром Х // Патологія. — 2006. — Т. 3, № 8. — С. 13-18.

2. Перова Н. В., Метельская В. А. Решенные и нерешенные вопросы патогенеза метаболического синдрома // Гепатология. — 2003. — № 6. — С. 26-32.

3. Сучасні підходи до немедикаментозної та медикаментозної терапії метаболічного синдрому Х / С. М. Коваль, І. О. Снігурська, Д. К. Милославський, В. В. Божко // Галицький лікар. вісник. — 2004. — Т. 11, № 4. — С. 107-111.

4. Інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія і хронічна серцева недостатність ланки одного ланцюга / І. А. Ва-

літова, Е. В. Нальотов, В. Я. Беренфус та ін. // Фармакологія 2006. Крок у майбутнє: матеріали III Національного з'їзду фармакологів України (17-20 жовтня 2006 р.). — Одеса, 2006.

5. Митченко Е. И. Дислипидемия как фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний // Укр. кардіол. журнал. — 2004. — Додаток 1. — С. 28-39.

6. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Профилактика инсульта новая область применения статинов // Рос. мед. журнал. — 2002. — № 10 (1). — С. 12-15.

7. Масленников О. В., Контрорщикова К. Н. Руководство по озонотерапии. — Н. Новгород, 2005. — 269 с.

8. Новиков В. И., Милягина И. В. Влияние эналаприла на суточный профиль артериального давления и клинико-метаболические показатели у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с артериальной гипертонией // Кардиология. — 2001. — № 2. — С. 27-29.

9. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Егорова Е. Т. Метаболический синдром // Гематология. — 2004. — № 3. — С. 4-15.

10. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа в распознавании патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.

11. European guidelines of cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart. J. — 2003. — Vol. 24. — P. 1601-1610.

12. Grundy S. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome // Amer. J. Cardiology. — 1999. — Vol. 83. — P. 25-29.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, канд. мед. наук, доц.,

В. Й. Кресюн, чл.-кор. АМН України, д-р мед. наук, проф.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ ДІЇ НОВИХ ПОХІДНИХ НІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ І НІКОТИНАМІДУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, В. И. Кресюн

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И НИКОТИНАМИДА

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье приведены данные экспериментального исследования гепатопротекторной активности оксиэтилидендифосфонатогерманатов с различными биолигандами – МИГУ-4 (с никотиновой кислотой) и МИГУ-5 (с никотинамидом). Установлено, что введение галактозамина уже через сутки вызывает резкие изменения активности ферментов цитолиза (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) и холестаза (гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы), самопроизвольное восстановление которых до контрольных величин происходит только соответственно к 10–14-м и 15–17-м суткам. Профилактическое и лечебное введение новых соединений и препарата сравнения гептрала существенно предупреждало изменения активности данных ферментов, вызванных гепатотоксином. При этом по выраженности гепатопротекторного действия изучаемые вещества можно расположить в следующей последовательности: МИГУ-4 ≥ МИГУ-5 > гептрал.

Ключевые слова: галактозаминовый гепатит, оксиэтилидендифосфонатогерманаты, гепатопротекторная активность.

Information of experimental research of hepatoprotective activity of oxyethylidendiphosphonate germanates with different bioligands — MIGU-4 (with nicotinic acid), MIGU-5 (with nicotinamide) is resulted in the article. It is set that administration of galactosamine already after a day causes acute alterations of enzymes activity of cytolysis (alaninaminotransferase and aspartataminotransferase) and cholestasis (gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase), spontaneous renewal of which to the control level appear only on 10–14 and 15–17 days correspondently. Prophylactic-medical administration of new compounds and the agent of comparison – heptal - substantially prevented the changes of these enzymes activity, caused by hepatotoxin. Thus according to strength of hepatoprotective action the studied compounds can be disposed in the following order: MIGU-4 \geq MIGU-5 > heptal.

Key words: galactosamine hepatitis, oxyethylidendiphosphonate germanates, hepatoprotective activity.

Попередніми дослідженнями було встановлено, що галактозамінове ураження печінки спричинює морфофункціональні зміни мембран (за даними їх флуоресцентного зондування), збільшення у них вмісту холестерину, зменшення загальних фосфоліпідів і перерозподіл окремих фракцій фосфоліпідів [1]. Внаслідок цього ушкодження порушувалася проникність ліпідного матриксу, збільшувалася його щільність. Морфогістологічні дослідження підтвердили, що галактозамін, введений експериментальним тваринам, призводить до гострого гепатиту [2].

З іншого боку, було доведено, що нові біологічно активні речовини (БАР) на основі оксїетилідендифосфонатогерманатів (МІГУ-4 й МІГУ-5) мають гепатозахисну дію, про що свідчить відсоток збільшення виживаності тварин. Разом із тим, відомо, що інтегральними показниками ураження печінки при експериментальному гепатиті є порушення активності основних ферментів цитолізу та холестаза — аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутаміл-трансферази (ГГТ) і лужної фосфатази (ЛФ) [3, 4].

Виходячи з викладеного, основною метою дослідження було вивчення патогенетичних механізмів розвитку галактозамінового ураження печінки та можливості її корекції за допомогою ніацин-оксїетилідендифосфонатогерманату (МІГУ-4) і нікотинамід-оксїетилідендифосфонатогерманату (МІГУ-5). Підставою для цих припущень було те, що метаболізм нікотинової кислоти (НК) багатоступеневий, починаючи з її взаємодії за допомогою ацетил-коензиму А з гліцином та утворення нікотинсечової кислоти, яка виділяється з організму сечею. Решта НК (понад 60 %) в організмі утворює нікотинамідні коферменти (НАД і НАДФ) — окиснені та відновлені форми, які контролюють в організмі людини понад 155 типів окисно-відновних реакцій [5; 6].

При катаболізмі НАД утворюється нікотинамід (НА), який сам по собі має біологічну активність й використовується як лікарський засіб (ЛЗ). Загальновідомі біологічні властивості дифосфонових кислот у нормалізації структурних компонентів клітинних мембран [7], а ще один

компонент синтезу нових БАР — германій, відомий у клінічній практиці як засіб лікування гепатитів, жирової дистрофії печінки тощо [8].

Чималі труднощі сьогодні у вивченні гепатотропних властивостей нових БАР становить вибір препарату порівняння. Функція ж печінки багатогранна, тому її захворювання супроводжуються найрізноманітнішими порушеннями. Відомо, що усі існуючі гепатотропні препарати мають якусь специфічно спрямовану дію, зумовлену відповідним механізмом. І якщо застосовується той чи інший гепатопротектор, то він, як правило, нормалізує чи коригує певну порушену функцію печінки. Так, і досі як препарат порівняння використовується есенціале, проте він сам нерідко викликає холестаз, а його гепатозахисні властивості досить скромні [9].

Нині як гепатопротектор у клінічній практиці широко застосовується адеметіонін (гептрал), якому властивий виражений метаболічний ефект. Гептрал є попередником цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А тощо. Завдяки цьому, він має виражену детоксикуючу, антиоксидантну, регенеративну та ліпід-стабілізуючу дію. Найголовніше, він значно зменшує фіброзоутворення в печінці або запобігає йому [10].

Численними дослідженнями в нашій лабораторії доведено, що гептрал в експерименті гальмує процеси пероксидації ліпідів, запобігає зменшенню вмісту фосфоліпідів і співвідношенню їх окремих фракцій, збільшенню вмісту холестерину, що врешті приводить до мембраностабілізуючої дії [11]. Викладене дозволило обґрунтувати доцільність вивчення гепатопротекторних властивостей нових БАР порівняно з гептралом.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводилися на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, які знаходились у стандартних умовах віварію. Тварини (у кількості 189 особин) були розподілені на 4 групи: 1-ша група (9 тварин) — контрольна; у 2-гу групу довільного відновлення активності ферментів входило 7 підгруп (по 9 тварин у кожній); 3-тя група складалася з 8 підгруп (по 9 тварин у кожній), у яких

досліджувався вплив запропонованих БАР (МІГУ-4 і МІГУ-5); 4-та група включала 5 підгруп для вивчення дії препарату порівняння — гептралу. Досліджувані БАР вводили внутрішньочеревинно у дозах, які раніше були визначені експериментально, а саме: МІГУ-4 — 17,0 мг/кг і МІГУ-5 — 28,0 мг/кг маси [2]. Гептрал вводили аналогічно у дозі 10 мг/кг маси [11]. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі. Галактозаміновий гепатит викликали внутрішньочеревинним введенням 20%-го водного розчину у дозі 400 мг/кг маси.

Активність ферментів цитолізу — АЛТ (КФ 2.6.1.2) і АСТ (КФ 2.6.1.1.) визначали за S. Reitman, S. Frankel [12]. Суть методу полягає в тому, що таким трансаміназам, як АЛТ і АСТ, притаманна здатність каталізувати реакцію між L-аланіном (L-аспаратом) та 2-оксоглутаратом, в результаті якої вони перетворюються на L-глутамат і сіль піровиноградної кислоти відповідно. Визначення ґрунтується на вимірюванні оптичної щільності гідразонів 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот у лужному середовищі, при цьому гідразон піровиноградної кислоти має більш високу оптичну щільність. Активність ферментів розраховували за заздалегідь побудованій калібрувальній кривій і виражали у сироватці крові у мікромолях на мілілітр за годину, а у гомогенаті печінки — у мікромолях на 100 мг білка за годину з урахуванням розведення сироватки й гомогенату. Визначення активності ферментів холестази — ГГТ (КФ 2.3.2.2) і ЛФ (КФ 3.1.3.1) проводили за [13]. Суть методу полягає в тому, що ГГТ переносить глутаміновий залишок з L-γ-глутаміл-4-нітроаналіду на дипептидний акцептор, яким є гліцилгліцин, водночас він також є буфером. Вивільнений у процесі реакції 4-нітроанілін визначається і служить міркою активності ГГТ. Активована хлоридом натрію ЛФ розщеплює n-нітрофеніл-фосфат в N-метил-D-глюкаміновому буфері з утворенням n-нітрофенолу і фосфату. Мірою каталітичної активності ферменту є кількість вивільненого n-нітрофенолу, який визначається часом зупинки реакції інгібітором, що блокує активний центр ферменту. Активність ГГТ і ЛФ розраховували за калібрувальним графіком і виражали: ГГТ у сироватці крові — в наномолях на літр за секунду, в гомогенаті печінки — в наномолях на грам за секунду; ЛФ відповідно — у мілімолях на літр і мікромолях на грам з урахуванням розведення сироватки і гомогенату.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ІВМ з використанням програм "Statgraf".

Результати дослідження та їх обговорення

Патологічні зміни печінки зумовлені, в основному, ушкодженням (деструкцією) або цитолізом

гепатоцитів паренхіми та порушенням транспорту жовчі (холестазом). Причинами паренхіматозного ураження найчастіше є вірусний або токсичний гепатит. Транспорт жовчі порушується внаслідок позапечінкової обструкції жовчних проток, а також звуження чи ушкодження внутрішньопечінкових жовчних проток. В результаті цього зменшується: вміст фосфоліпідів (ФЛ); активність Na^+ , K^+ -АТФ-ази та інших білків-переносників; проникність мембран; захоплення і виділення компонентів жовчі; клітинні запаси тіолів і сульфатів (глутатіону, таурину та ін.), які мають виражені антиоксидантні властивості та виступають головними причинами детоксикації ендо- й екзогенних ксенобіотиків. Врешті-решт, цей дефіцит призводить до цитолізу гепатоцитів при холестазах різного генезу [14; 15].

Останні дані свідчать про те, що визначаючи активність «печінкових» ферментів, можна своєчасно виявити на ранніх стадіях розвитку та диференціювати захворювання печінки. Найбільш специфічним індикатором цитолізу (некрозу) є активність АЛТ, яка при гострому гепатиті підвищується у сироватці крові у 2–3 рази і більше. Аналогічні за спрямованістю, але менш виражені зміни відбуваються з активністю АСТ [16]. Індикатором холестатичного ураження печінки служить підвищення активності ЛФ, в першу чергу, у сироватці крові, що зумовлено викидом ферменту у кров з основного джерела — клітин, які вистеляють жовчні протоки. Останнім часом все більшу увагу дослідники приділяють визначенню активності ГГТ при захворюваннях печінки та гепатобіліарного тракту, під час яких ГГТ вирізняється значно більшою активністю та специфічністю, ніж ЛФ [17].

Дослідження показали, що галактозамін викликає суттєві зміни активності «печінкових» ферментів. Вже через добу у тварин у сироватці крові реєструвалося значне підвищення активності АЛТ (до 300,0 %) і АСТ (до 234,0 %), що свідчить про гострий розвиток гепатиту і форсований «викид» ферментів із клітин (табл. 1). Підтвердженням викладеного є одночасне зменшення активності ферментів у самій печінці. Так, активність АЛТ зменшилася майже у 5 разів, а АСТ — у 4 рази. Підтверджує холестатичну природу ураження печінки також і підвищення активності ферментів ЛФ і ГГТ. Через добу активність ЛФ у печінці підвищувалась усього до 127,8 % ($P < 0,05$), а у сироватці крові — до 169,5 % ($P < 0,05$). На відміну від цього, активність ГГТ у печінці зростала до 500,0 %, а у сироватці крові — до 260,5 %, тобто ГГТ-тест є більш чутливим і більш специфічним. Відомо, що у сироватці крові людей і тварин вміст ГГТ незначний. Підвищення вмісту, відповідно й активності, пов'язані з її екскрецією із клітин печінки, де активність вказаного ферменту у 200–500 разів більша, ніж у сироватці

Активність ферментів цитолізу і холестази в сироватці крові та печінці шурів при галактозаміновому гепатиті та довільному відновленні, n=9

Умови експерименту	Стат. показники	АЛТ		АСТ		ГГТ		ЛФ	
		Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, мкмоль/(л·с)	Печінка, нмоль/(г·с)	Сироватка крові, ммоль/л	Печінка, мкмоль/г
1. Контроль	M±m %	2,49± ±0,31 100,0	165,10± ±7,25 100,0	2,35± ±0,21 100,0	205,50± ±7,25 100,0	60,25± ±4,85 100,0	13,45± ±1,30 100,0	3,15± ±0,15 100,0	8,12± ±0,31 100,0
2. Гепатит (1-ша доба)	M±m % (2-1)	7,47± ±0,42 300,0*	35,50± ±6,45 21,5*	5,51± ±0,15 234,5*	51,16± ±1,75 24,9*	156,95± ±7,95 260,5*	67,25± ±3,85 500,0*	5,34± ±0,21 169,5*	10,38± ±0,27 127,8*
3. Гепатит (2-га доба)	M±m % (3-1)	6,29± ±0,28 252,6*	96,75± ±3,42 58,6*	4,90± ±0,17 208,5*	105,63± ±2,48 51,4*	137,91± ±6,22 228,9*	52,17± ±2,98 387,9*	5,52± ±0,28 175,2*	10,95± ±0,45 134,8*
4. Гепатит (3-тя доба)	M±m % (4-1)	4,69± ±0,25 188,3*	132,60± ±4,48 80,3*	4,08± ±0,19 173,6*	142,82± ±3,25 69,5*	114,17± ±5,10 189,5*	45,79± ±2,57 340,4*	6,12± ±0,32 194,3*	11,81± ±0,62 145,4*
5. Гепатит (5-та доба)	M±m % (5-1)	3,85± ±0,20 154,6*	127,95± ±6,25 77,5*	3,75± ±0,14 159,6*	146,92± ±4,20 71,5*	91,34± ±3,15 151,6*	34,65± ±2,42 257,6*	6,33± ±0,25 200,9*	12,96± ±0,50 159,6*
6. Гепатит (7-ма доба)	M±m % (6-1)	3,38± ±0,17 135,7*	141,00± ±5,15 85,4*	3,35± ±0,18 142,5*	167,69± ±4,73 81,6*	83,02± ±3,21 137,8*	30,88± ±2,59 229,6*	4,96± ±0,19 157,5*	14,03± ±0,66 172,8*
7. Гепатит (10-та доба)	M±m % (7-1)	2,76±0,19 110,8	152,39±3,45 92,3	3,12±0,21 132,8*	169,95±4,50 82,7*	85,97±3,35 ±142,7*	23,64±1,98 ±175,8*	4,49±0,31 ±142,5*	13,13±0,60 161,7*
8. Гепатит (14-та доба)	M±m % (8-1)	2,45± +0,11 86,3	185,73± ±4,20 112,5	2,48± ±0,15 105,5	188,65± ±5,25 91,8	78,26± ±2,75 129,9*	20,54± ±1,75 152,7*	4,16± ±0,27 132,1*	11,54± ±0,49 142,1*

Примітка. У табл. 1-4: * — вірогідність при P<0,05.

Активність ферментів цитолізу і холестази в сироватці крові та печінці щурів при галактозаміновому гепатиті на фоні введення МІГУ-4 у дозі 17,0 мг/кг, n=9

Умови експерименту	Стат. показники	АЛТ		АСТ		ГГТ		ЛФ	
		Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, нмоль/(л·с)	Печінка, нмоль/(г·с)	Сироватка крові, ммоль/л	Печінка, мкмоль/г
1. Контроль	M±m %	2,49±0,31 100,0	165,10±7,25 100,0	2,35±0,21 100,0	205,50±7,25 100,0	60,25±4,85 100,0	13,45±1,30 100,0	3,15±0,15 100,0	8,12±0,31 100,0
2. Гепатит + МІГУ-4 (1-ша доба)	M±m % (2-1)	3,91±0,26 157,0*	157,50±6,12 95,4	3,37±0,32 143,4*	184,33±6,17 89,7	85,98±5,12 142,7*	21,06±1,75 156,6*	4,27±0,23 135,5*	9,73±0,45 119,8
3. Гепатит + МІГУ-4 (2-га доба)	M±m % (3-1)	3,52±0,37 141,4*	161,30±5,95 97,7	2,72±0,27 115,7	196,05±5,70 95,4	69,41±3,85 115,2	15,16±1,20 112,7	4,43±0,29 140,6*	9,38±0,39 115,5
4. Гепатит + МІГУ-4 (3-тя доба)	M±m % (4-1)	2,80±0,19 112,4	190,85±7,34 115,6	2,70±0,25 114,9	190,70±5,45 92,8	66,82±4,27 110,9	15,71±0,95 116,8	4,28±0,30 135,8*	8,98±0,35 110,6
5. Гепатит + МІГУ-4 (5-та доба)	M±m % (5-1)	2,43±0,24 97,6	182,93±5,45 110,8	2,31±0,30 98,3	227,28±7,05 110,6	69,95±4,80 116,1	14,86±0,83 110,5	3,55±0,18 112,7	9,13±0,40 112,4

крові [18]. На підставі цього можна припустити, що при експериментальному гепатиті зміни активності ферментів ЛФ і ГГТ мають однакову спрямованість як у сироватці крові, так і у печінці.

Вивчення активності досліджуваних ферментів у процесах їх довільного відновлення показало таке. Поступово, з часом, активність ферментів відновлювалася. Довільне відновлення активності АЛТ і АСТ у печінці до контрольного рівня відбувалося на 10-ту добу дослідження, а у сироватці крові — на 14-ту добу. Проте активність ГГТ і ЛФ нормалізувалася повільніше. Контрольного рівня у сироватці вона досягала на 15-ту добу, а у печінці — на 17-ту. Таким чином, галактозаміновий гепатит суттєво змінює активність ферментів цитолізу та холестази, а їх активність довільно відновлюється у різні проміжки часу: АЛТ і АСТ — на 10–14-ту добу, ГГТ і ЛФ — на 15–17-ту добу.

Виходячи з попереднього обґрунтування, небезпідставним було вивчення впливу двох нових БАР (МІГУ-4 і МІГУ-5) на активність «печінкових» ферментів при токсичному гепатиті. Дані БАР вводили інтактним тваринам у зазначених дозах протягом 6 днів до затравки тварин. На 7-й день, через 1 год після ін'єкції БАР, яка вивчалася, вводили гепатотоксин вищеописаним методом. Починаючи з 8-го дня і по 14-й продовжували вводити БАР. Паралельно, впродовж цього часу (на 1-шу, 2-гу, 3-тю, 5-ту та 7-му добу після затравки та на фоні введення БАР), досліджували активність ферментів.

Як свідчать результати вивчення МІГУ-4, його профілактично-лікувальне введення суттєво впливало на розвиток токсичного гепатиту, відповідно і на активність ферментів. Активність АЛТ і АСТ у печінці залишалася незмінною навіть у 1-шу добу після введення токсиканту; у сироватці крові після затравки вона була підвищеною (табл. 2). Активність АСТ нормалізувалася у сироватці крові на 2-гу добу, а АЛТ — на 3-тю. Активність ГГТ і у сироватці крові, і у печінці досягала контрольного рівня на 2-гу добу розвитку гепатиту. При цьому не спостерігалось її катастрофічного підвищення на 1-шу добу, яке ми відмічали при нелікованому

гепатиті (у 4–5 разів). Дещо по іншому МІГУ-4 впливав на активність ЛФ, хоча направленість дії була такою ж, як і для ГГТ. Активність ЛФ у печінці на фоні галактозаміну не змінювалася навіть на 1-шу добу дії токсиканту, проте вона дещо підвищувалася у сироватці крові, але на 5-ту добу досягала контрольних величин. Таким чином, МІГУ-4 суттєво запобігав зміні активності ГГТ і ЛФ при експериментальному гепатиті.

Вивчення фармакотерапевтичної дії другої БАР — МІГУ-5 — показало, що вона теж має виражену гепатопротекторну активність (табл. 3). Причому характер її дії повністю повторював характер дії МІГУ-4. Єдине, чим МІГУ-5 відрізнялася від МІГУ-4, так це дещо подовженим часом відновлення активності ферментів, проте він був не суттєвий і становив 1–2 доби. Аналізуючи одержані дані, можна припустити, що характер і вираженість гепатопротекторної дії МІГУ-4 і МІГУ-5 не залежить або майже не залежить від наявності в молекулі координаційної сполуки НК і НА. Вона, очевидно, значною мірою пов'язана з наявністю в молекулі цих БАР елемента германію, а особливо дифосфонатів, які також виявляють біологічну активність. Проте ці припущення потребують додаткових досліджень.

Проведені порівняльні дослідження з гептралом показали, що останній також має гепатозахисну активність (табл. 4). Гептрал значно менше, ніж МІГУ-4 і МІГУ-5, запобігав зміні активності досліджуваних ферментів. Період відновлення активності ферментів цитолізу і холестази хоча був меншим, порівняно з довільним відновленням, проте суттєво (удвічі) був довшим, ніж при введенні БАР, які вивчалися. На підставі одержаних даних можна зробити такі висновки.

Висновки

1. Галактозаміновий гепатит суттєво змінює активність «печінкових» ферментів цитолізу і холестази — АЛС, АСТ, ГГТ, ЛФ.

2. Вже через добу після введення гепатотоксину активність АЛТ і АСТ у сироватці крові підвищувалася до 300,0 і 234,0 %. Внаслідок розвитку гострого гепатиту та «викиду» ферментів із клітин гепатоцитів у кров у печінці зменшується активність АЛТ у 5 разів та АСТ у 4 рази.

Таблиця 3

Активність ферментів цитолізу і холестази в сироватці крові та печінці щурів при галактозаміновому гепатиті на фоні введення МІГУ-5 у дозі 28,0 мг/кг, n=9

Умови експерименту	Стат. показники	АЛТ		АСТ		ГГТ		ЛФ	
		Сироватка крові, мкмоль/(млг)	Печінка, мкмоль/(100 мгг)	Сироватка крові, мкмоль/(млг)	Печінка, мкмоль/(100 мгг)	Сироватка крові, нмоль/(л.с)	Печінка, нмоль/(г.с)	Сироватка крові, нмоль/л	Печінка, мкмоль/г
1. Контроль	M±m %	2,49±0,31 100,0	165,10±7,25 100,0	2,35±0,21 100,0	205,50±7,25 100,0	60,25±4,85 100,0	13,45±1,30 100,0	3,15±0,15 100,0	8,12±0,31 100,0
2. Гепатит + МІГУ-5 (1-ша доба)	M±m % (2–1)	3,48±0,61 139,8*	282,65±7,12 171,2*	3,96±0,19 168,5*	179,81±6,12 87,5	102,30±5,40 169,8*	29,79±1,85 221,5*	5,52±0,38 175,2*	8,09±0,25 99,6
3. Гепатит + МІГУ-5 (2-га доба)	M±m % (3–1)	3,55±0,46 142,6*	197,62±5,15 119,7	3,41±0,23 145,1*	190,70±4,56 92,8	63,62±3,78 105,6	19,99±1,25 148,6*	4,95±0,27 157,1*	8,97±0,18 110,5
4. Гепатит + МІГУ-5 (3-тя доба)	M±m % (4–1)	3,22±0,39 129,3*	181,94±4,98 110,2	2,71±0,18 115,3	196,46±4,85 95,6	69,83±4,15 115,9	15,96±0,84 118,7	4,36±0,31 138,4*	9,39±0,27 115,4
5. Гепатит + МІГУ-5 (5-та доба)	M±m % (5–1)	2,89±0,41 116,1	162,95±5,21 98,7	2,65±0,20 112,8	231,60±7,10 112,7	70,31±3,45 116,7	16,21±1,05 120,5	3,56±0,22 113,0	8,31±0,33 102,4

Активність ферментів цитолізу і холестази в сироватці крові та печінці щурів при галактозаміновому гепатиті на фоні введення препарату порівняння (гепрал) у дозі 10,0 мг/кг, n=9

Умови експерименту	Стат. показники	АЛТ		АСТ		ГГТ		ЛФ	
		Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, нмоль/(л·с)	Печінка, нмоль/(г·с)	Сироватка крові, ммоль/л	Печінка, мкмоль/г
1. Контроль	M±m %	2,49±0,31 100,0	165,10±7,25 100,0	2,35±0,21 100,0	205,50±7,25 100,0	60,25±4,85 100,0	13,45±1,30 100,0	3,15±0,15 100,0	8,12±0,31 100,0
2. Гепатит + гепрал (1-ша доба)	M±m % (2-1)	6,68±0,57 268,3*	135,55±5,12 82,1	4,92±0,32 209,4*	87,54±2,11 42,6*	140,02±5,10 232,4*	52,95±3,12 393,7*	4,58±0,27 145,4*	13,76±0,54 169,5*
3. Гепатит + гепрал (2-га доба)	M±m % (3-1)	4,75±0,39 190,8*	137,86±4,65 83,5	3,66±0,27 155,7*	122,68±3,45 59,7*	114,17±4,15 189,5*	28,35±1,80 210,8*	4,75±0,20 150,8*	14,00±0,44 172,4*
4. Гепатит + гепрал (3-тя доба)	M±m % (4-1)	3,68±0,27 147,8*	151,23±3,75 91,6	3,16±0,35 134,5*	157,21±3,70 76,5*	91,34±2,85 151,6*	21,47±1,25 159,6*	4,10±0,19 130,2*	12,41±0,38 152,8*
5. Гепатит + гепрал (5-та доба)	M±m % (5-1)	2,97±0,25 119,3	149,41±4,20 90,5	2,74±0,22 116,6	182,07±4,15 88,6	70,91±1,96 117,7	16,21±1,92 120,5	3,45±0,16 109,5	11,48±0,40 141,4*
6. Гепатит + гепрал	M±m % (6-1)	2,81±0,32 112,8	177,98±3,35 107,8	2,61±0,30 111,1	225,02±3,85 109,5	69,71±2,10 115,6	15,84±1,45 117,8	3,68±0,29 116,8	9,73±0,29 119,8

3. Підтвердженням холеста-тичної природи ураження печінки є також зростання активності ГГТ і ЛФ. Причому ці зміни мають однакову спрямованість як у сироватці крові, так і у печінці. Разом із цим, активність ГГТ у печінці зростала до 500,0 %, а у сироватці — до 260,5 %, активність ЛФ у печінці підвищувалась усього до 127,8 %, а у сироватці — до 169,5 %. Таким чином, ГГТ-тест при токсичному гепатиті є більш чутливим і більш специфічним.

4. Вивчення активності досліджуваних ферментів при їх довільному відновленні показало, що активність АЛТ і АСТ у сироватці крові та печінці відновлюється до вихідних величин на 10–14-ту добу, а ГГТ і ЛФ — на 15–17-ту добу спостереження.

5. Профілактично-лікувальне введення досліджуваної сполуки МІГУ-4 (похідного НК) суттєво запобігало змінам активності ферментів цитолізу і холестази.

6. Активність АЛТ і АСТ у печінці при галактозаміновому гепатиті на фоні застосування МІГУ-4 залишалася незмінною навіть на першу добу після введення токсиканту. У сироватці крові активність АСТ нормалізувалась на другу добу, а АЛТ — на третю.

7. Активність ГГТ і у сироватці крові, і у печінці на фоні введення МІГУ-4 нормалізувалась на другу добу розвитку гепатиту. При цьому не спостерігалось її катастрофічного підвищення на першу добу, яке ми відмічали при нелікованому гепатиті (у 4–5 разів).

8. Введення МІГУ-4 запобігало змінам активності ЛФ у печінці навіть на першу добу розвитку гепатиту. У сироватці крові вона дещо була підвищеною (у 1,4 разу), проте на 5-ту добу досягала контрольних величин.

9. МІГУ-5 — похідне нікотинаміді — також показало свою виразну гепатозахисну властивість. Характер і виразність

його дії майже повністю повторювала активність МІГУ-4. Ці дані свідчать, що у гепатопротекторному впливі МІГУ-4 і МІГУ-5 НК і НА не відіграють вирішальної ролі.

10. Порівняльне дослідження активності ферментів, що вивчаються, при введенні гептралу показало, що він має значно меншу гепатозахисну активність, ніж МІГУ-4 і МІГУ-5.

11. Проведені дослідження підтвердили, що основний патогенетичний механізм гепатозахисної дії запропонованих БАР — це запобігання або суттєве зменшення цитолізу гепатоцитів та холестази, що є основною детермінуючою причиною хронізації процесу та фіброзоутворення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Годован В. В., Кресюн Н. В. Галактозаміновий гепатит як модель вивчення морфофункціональних порушень клітинних мембран // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 3. — С. 11-15.
2. Годован В. В., Кресюн В. Й. Гепатозахисні властивості нових біологічно активних речовин — МІГУ-4 та МІГУ-5 // Интегр. антропология. — 2006. — № 2. — С. 52-57.
3. Остапчук Н. А. Диагностика и профилактика лекарственных поражений печени: Метод. рекомендации. — Одесса, 1989. — 26 с.
4. Блюгер А. Ф., Майоре А. Я. Исследование основных патогенетических линий поражения клеток печени в условиях клинической и экспериментальной патологии и подходы к регуляции и купированию этих процессов // Успехи патологии / Под ред. А. Ф. Блюгера. — Рига: РМИ, 1982. — Вып. X. — С. 12-34.
5. Efficacy and safety of controlled-release niacin in dyslipoproteinemic veterans / D. R. Gray, T. Morgan, S. D. Chretien, M. L. Kashyap // Ann. Int. Med. — 1994. — Vol. 121. — P. 252-258.
6. Moderate dose, three-drug therapy with niacin, lovastatin, and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol < 100 mg/dl in patients with hyperlipidemia and coronary

artery disease / B. G. Brown, J. Bardsley, D. Poulin et al. // The American Journal of Cardiology. — 1997. — Vol. 80. — P. 111-115.

7. Clinical application of bisphosphonate's pharmacokinetic principles / E. J. Roldan, O. Quattrocchi, G. L. Araujo, E. Piccinni // Medicina (B Aires). — 1997. — Vol. 57, Suppl 1. — P. 76-82.

8. Hongo R. Clinical usage of the new hepatoprotector Securion: Review. — Masao Ohrishi Medical Information department, 1998. — 32 p.

9. Ивашкина В. Т. Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2004. — 71 с.

10. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2002. — № 1. — С. 84-88.

11. Кресюн В. В. Основні механізми мембранотропної дії гептралу // Праці X ювіл. міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини». — Одеса: ОДМУ, 2004. — С. 223-224.

12. Reitman S., Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases // Am. J. Clin. Path. — 1957. — Vol. 28, N 1. — P. 56-59.

13. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 363 с.

14. Yousef I. M., Mighault D., Tuchweber B. Effect of complete sulfation of bile acids on bile formation: Role of conjugation and number of sulfate groups // Hepatology. — 1992. — Vol. 15. — P. 438-445.

15. Lieber C. S. Alcohol and the liver: 1994 Update // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 1085-1105.

16. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. — М.: Бино, 1999. — 662 с.

17. Курбатова Е. А. Активность гамма-глутамилтрансферазы как индикатор заболеваний печени и гепатобилиарной тракта // Новости «Вектор-Бест». — 2006. — № 2 (40). — С. 1-4.

18. Энциклопедия клинических лабораторных тестов: Пер. с англ. / Под ред. Т. Тица. — М.: Лабинформ, 1997. — 942 с.

Передплатуйте
і читайте
журнал

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії

Передплатні індекси:

— для підприємств
та організацій — 08210;

— для індивідуальних
передплатників — 08207

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті