

УДК 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Я. С. Гудивок, *д-р мед. наук, проф.*,
М. Г. Голубєва

ВПЛИВ АМІЗОНУ НА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

Івано-Франківська державна медична академія

Амізон — сучасний нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) із вираженими антиоксидантними властивостями, який останнім часом розглядається як перспективний гепатопротектор [1; 2]. Цей препарат, на відміну від багатьох НПЗЗ, не виявляє негативного впливу на систему крові, що було доведено в процесі доклінічного дослідження при тривалому використанні масивних доз препарату [3]. В жодному з численних клінічних досліджень не спостерігалось негативного впливу амізону на показники периферичної крові. Проте його здатність впливати на порушені при тяжких ураженнях печінки показники периферичної крові вивчена поки що недостатньо.

Відомо, що перебіг тяжких форм як вірусних, так і токсичних гепатитів супроводжується гематологічним синдромом, багатофакторний патогенез якого пов'язаний із пригніченням кістковомозкового кровотворення, порушенням процесів дозрівання гемопоетичних клітин, дезорганізацією структури мембран еритроцитів, недостатністю функції печінки і, як наслідок, ендотоксемією [4–7].

При вивченні гепатопротекторної дії ліків оцінка периферичної ланки еритропоезу

може мати велике значення, оскільки вона відображає функціональний стан як печінки, так і інших систем, що беруть участь у гемопоезі.

Одним із важливих факторів ушкодження печінки й еритроцитів при хронічних гепатитах різної етіології є активація процесів ліпопероксидації з виникненням оксидативного стресу, який є універсальним механізмом ушкодження фосфоліпідних мембран еритроцитів і гепатоцитів [4; 8]. Тому вважаємо доцільним вивчення впливу амізону як активного протизапального препарату з антиоксидантною й антирадикальною дією [9].

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на нелінійних білих щурах із моделюваним хронічним експериментальним гепатитом. Ураження печінки здійснювали шляхом тривалого введення 5%-го розчину етанолу, який тварини отримували замість питної води протягом 28 днів, та тетрахлорметану (ТХМ), який вводили щурам двічі на тиждень усередину по 2 мл/кг маси у вигляді 4%-го олійного розчину. Амізон вводився ентерально (таблетки по 0,25 г по 10 мг/кг) та внутрішньоочеревинно (2,5%-й ампульний

розчин по 3 мг/кг). Як препарат порівняння використовувався відомий гепатопротектор рослинного походження — силібор — по 25 мг/кг усередину. Експериментальна терапія тривала 7 днів. Через добу після останнього введення досліджуваних ліків вивчався склад периферичної крові (кількість еритроцитів, ретикулоцитів, лейкоцитів) за допомогою світлової мікроскопії при забарвленні загальноприйнятими методами. Кількість ретикулоцитів підраховували на препаратах, забарвлених діамантовим крезоловим блакитним. Також вивчалися показники вмісту гемоглобіну і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). З показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали вміст кінцевого продукту цього процесу — малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, а також концентрацію первинних продуктів ПОЛ — дієнових кон'югатів (ДК), суми кетодієнів (КД) та сполучених трієнів (СТ) у гептановій та ізопропанольній фракціях тканини печінки [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показали (рисунки), що у щурів із хронічним токсичним гепатитом спо-

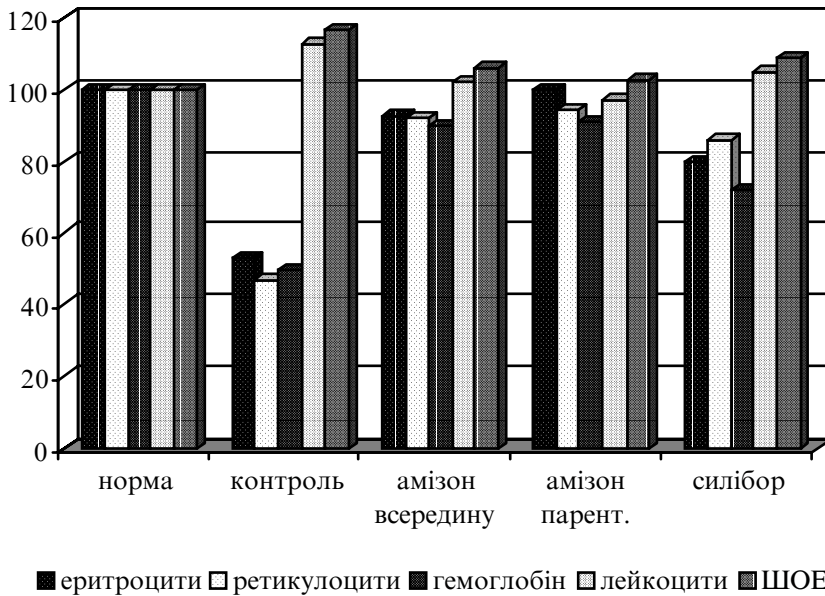


Рисунок. Вплив амізону та силібору на показники периферичної крові у щурів з хронічним алкогольно-ТХМ гепатитом (% щодо норми), $M \pm m$, $n=10-12$

стерігається виражене пригнічення росту червоної крові на фоні активації процесів ПОЛ. Кількість еритроцитів у нелікованих щурів зменшилася на 47 %, кількість ретикулоцитів і гемоглобіну — майже вдвічі ($P < 0,05$), що свідчить про порушення еритропоезу і розвиток анемії. Кількість лейкоцитів, ШОЕ суттєво не змінювались. Амизон при обох способах введення статистично вірогідно сприяв нормалізації кількості еритроцитів, ретикулоцитів, вмісту гемоглобіну, практично не впливаючи на кількість лейкоцитів і ШОЕ (див. рисунок). Під впливом силібору показники червоної крові зростали, але не досягали норми.

Розвиток хронічного алкогольно-ТХМ гепатиту характеризувався активацією процесів ліпопероксидації. Вміст МДА збільшувався в сироватці крові на 58 %, у тканині печінки — на 60 % ($P < 0,05$). Зростала концентрація первинних продуктів ПОЛ у гомогенаті печінки. Так, вміст ДК в ізопропанольній фракції збільшувався на 54 %, в гептановій — на 80 %, сумарний вміст ДК та СТ відповідно на

37,5 та 100,6 % ($P < 0,05$). Відомо [10], що ізопропанольна фракція містить продукти пероксидації фосfolіпідів, а гептанова — метаболіти, що утворюються при переокисленні жирних кислот. Оскільки фосfolіпідні клітинні мембрани є основним об'єктом агресії вільних радикалів, а продукти окислення жирних кислот можуть виступати як прооксиданти, зрозуміла їх роль у розвитку оксидативного стресу і ушкодження гепатоцитів [1; 9].

Застосування амізону в щурів із експериментальним гепатитом сприяло зменшенню активності процесів пероксидації ліпідів. Вміст ДК в ізопропанольній фракції при ентеральному введенні препарату зменшився на 38 %, при внутрішньоочеревинному — на 31 %. Сумарна концентрація КД та СТ знижувалася відповідно на 36 та 21,6 % і наближалася до норми. В гептановій фракції вміст ДК зменшувався при обох способах введення на 29,4 та 50 %, сумарна кількість КД та СТ наближалася до норми. Концентрація МДА зменшувалася порівняно з нелікованими тваринами в гомогенаті печінки на 40–46 %, в

сироватці крові — на 26–36,1 %, статистично вірогідно не відрізняючись від норми.

Таким чином, модель алкогольно-ТХМ гепатиту, створена у щурів, характеризувалася активацією процесів ліпопероксидації та зменшенням вмісту еритроцитів і ретикулоцитів у периферичній крові. Етиловий спирт і ТХМ — активні ксенобіотики, які спричинюють депресію кровотворення як за рахунок впливу вільних радикалів, які ушкоджують мембрани еритроцитів, так і вираженого гепатотоксичного впливу [4–7].

Нормалізуючий вплив амізону на показники периферичної крові та процеси ліпопероксидації можна розглядати як наслідок його антирадикальної та антиоксидантної дії [9]. Зниження вмісту кінцевого продукту ПОЛ (МДА) в сироватці крові може свідчити про зменшення ушкоджуючого впливу вільних радикалів, які утворилися при біотрансформації ТХМ і алкоголю. В клінічних спостереженнях у хворих із хронічними токсичними гепатитами також спостерігались аналогічні результати [2]. Крім цього, була виявлена здатність амізону зменшувати ступінь перекисного гемолізу еритроцитів, що можна розглядати як фактор, що сприяє збільшенню їх стійкості.

Таким чином, у тварин з експериментальним алкогольно-ТХМ гепатитом як в умовах патології, так і при лікуванні амизоном виявлено зворотний кореляційний зв'язок між показниками червоної крові та вмістом продуктів ПОЛ.

Порівняння ефективності амізону й еталонного гепатопротектора силібору, якому, як і іншим препаратам із групи силімаринів, притаманна здатність зменшувати ступінь ушкодження еритроцитів при хронічному токсичному впливі ТХМ [7], показало, що в останнього менше виражена здатність нормалізувати вміст ерит-

роцитів, ретикулоцитів у периферичній крові. Позитивний лікувальний вплив амізону на вміст проміжних продуктів ПОЛ у тканині печінки також був більше виражений, хоча вміст кінцевого продукту ПОЛ — МДА під впливом силібору нормалізувався.

Висновки

1. Перебіг хронічного алкогольно-ТХМ гепатиту супроводжувався активацією процесів ПОЛ і депресією показників червоного ростка крові.

2. Амізон сприяє зменшенню активності процесів ліпопероксидації в печінці та нормалізації показників червоної крові.

3. Ефективність амізону при застосуванні ентеральної та ін'єкційної форм подібна.

4. За впливом на показники червоної крові та, деякою мірою, на процеси ПОЛ, амізон перевищує дію силібору.

Перспективи подальших досліджень у даному напрям-

ку пов'язані з поглибленням вивчення обох форм випуску амізону як гепатопротектора.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Основні фармакологічні властивості та досвід клінічного використання нового українського препарату амізон* / М. Г. Голубева, Я. С. Гудивок, Т. А. Бухтіарова, В. П. Даниленко // Ліки. — 2003. — № 3-4. — С. 109-117.

2. *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.

3. *Бухтіарова Т. А.* Експериментальне дослідження впливу нового неопіоїдного анальгетика амізону на периферичну кров і кровотворення / Ліки. — 1997. — № 6. — С. 69-74.

4. *Шориков С. І.* Особливості вільнорадикального окиснення ліпідів, протирадикальних захисних систем та функціонального стану еритроцитів при токсичних ураженнях печінки // Галицький лікарський вісник. — 1998. — Т. 5, № 4. — С. 93-95.

5. *Шварц Я. Ш., Зубахин А. А.* Депрессия кровотворения при CCl₄-индуцированном гепатофиброзе: роль системной эндотоксемии // Бюл. экспер. биологии и медицины. — 2000. — № 8. — С. 172-175.

6. *Erythrocyte membrane lipids and serum selenium in post-viral and alcoholic cirrhosis* / P. Guarini, A. M. Stazial, O. Olivieri et al. // Clin. Chim. Acta. — 1998. — Vol. 270 (2). — P. 139-150.

7. *Mourelle Marisabel, Franco M. Teresa.* Erythrocyte defects precede the onset of CCl₄-induced liver cirrhosis. Protection by silymarin // Life Sci. — 1991. — Vol. 48, N 11. — P. 1010-1083.

8. *Fecher J., Lengyel G., Blazovic S.* Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases // Scand. J. of Gastroenter. — 1998. — Vol. 33 (228). — P. 38-46.

9. *Антиокислювальна й антирадикальна активність амізону, ацетилсаліцилової кислоти та ортофену* / Ю. І. Губський, Г. Г. Горюшко, Т. М. Курапова та ін. // Ліки. — 1999. — № 3-4. — С. 55-58.

10. *Волчегорский И. А.* Содержание продуктов ПОЛ и церулоплазмينا в крови как показателя физической нагрузки при гипертрофической кардиомиопатии // Клини. и лабор. диагностика. — 2002. — № 2. — С. 11-13.

УДК 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Я. С. Гудивок, М. Г. Голубева

ВПЛИВ АМІЗОНУ НА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

У щурів з експериментальним хронічним алкогольно-ТХМ гепатитом досліджувався вплив амізону — нового нестероїдного протизапального препарату у вигляді 2,5%-го ін'єкційного розчину та таблеток по 0,25 г. Призначення амізону нормалізувало вміст еритроцитів та гемоглобіну, зменшувало активність процесів ліпопероксидації. За ступенем лікувального впливу на параметри червоної крові та деякі показники ПОЛ амізон перевершує дію силібору. Отримані результати показують перспективність використання амізону в комплексному лікуванні хронічних гепатитів.

Ключові слова: амізон, хронічний експериментальний гепатит, лікування.

UDC 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Ya. S. Gudyvok. M. G. Golubyeva

INFLUENCE OF AMIZON ON PARAMETERS OF PERIPHERAL BLOOD AND LIPOPEROXIDATION OF RATS' HEPAR TISSUE IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Activity of amizon (2.5% injection solution and tablets by 0.25 g) — new nonsteroidal anti-inflammatory drug in conditions of chronic toxic experimental hepatitis caused by the combination of tetrachlormethane and ethanol has been investigated. The amizon administration has normalized erythrocytes and hemoglobin contents, reduced lipoperoxidation activity. The comparison of amizon and silibor action has shown that amizon's influence on red blood and some parameters of lipoperoxidation exceeds this medicine action. The obtained results have demonstrated amizon usage perspectiveness in complex chronic hepatitis treatment.

Key words: amizon, chronic toxic experimental hepatitis, treatment.