

ції азотовмісних сполук і негативного азотистого балансу, характерного для променевої хвороби цього ступеня тяжкості [12]. Щодо активності гуанідиноцет-N-метилтрансферази у печінці, відбувається суттєве її зниження на 28,3 % порівняно з інтактною групою.

Таким чином, опромінення статевозрілих тварин у дозі 3 Гр спричинює різке зменшення вмісту амінокислот-попередників синтезу креатину у печінці та нирках, послаблення метилювання гуанідиноцту, внаслідок чого знижується вміст креатину та креатиніну в м'язах, зменшення активності креатинфосфокінази за рахунок КК-ММ і мітохондріальної форми ферменту, зростання гіпераміноацидемії, гіпераміноацидурії, креатинурії та різкого зменшення екскреції креатиніну.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Владимиров В. Г.* Биологические эффекты при внешнем воздействии малых доз ионизирующих излучений // *Воен.-мед. журнал.* — 1989. — № 4. — С. 44-46.
2. *Влияние малых доз ионизирующего излучения на некоторые показатели обмена / С. В. Петренко, Н. Н. Гомолко, В. А. Зайцев, А. И. Хоменко // Тез. докл. радиобиол. съезда, Киев, 20–25 сент.* — К., 1993. — С. 786.
3. *Воробцова И. Е.* Генетические последствия действия ионизирующих излучений у животных и человека // *Мед. радиология.* — 1993. — № 8. — С. 31-34.
4. *Ярмоненко С. П.* Радиобиология человека и животных. — М.: Высш. шк., 1988. — 587 с.
5. *Кірпенко Т. О., Остапченко Л. І.* Вплив іонізуючого опромінення на системи білкового фосфорилування у клітині // *Укр. радіол. журнал.* — 1999. — Т. 7. — С. 184-187.
6. *Кучеренко Н. С.* Биологическое метилирование и его модификация в ранний период лучевого поражения. — М.: Высш. шк., 1980. — 631 с.
7. *Функциональное значение двух путей транспорта энергии в кардиомио-*

цитах / В. И. Капелько, В. В. Куприянов, Н. А. Новикова и др. // *Кардиология.* — 1992. — № 32 (4). — С. 71-74.

8. *Механизмы приспособления сократительной функции и энергетического метаболизма сердца к условиям хронического дефицита фосфокреатина / В. И. Капелько, В. В. Куприянов, Н. А. Новикова и др. // Физиол. журнал.* — 1988. — № 34 (1). — С. 3-11.

9. *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, П. В. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк.* — К.: Вища шк., 1983. — 383 с.

10. *Степанов Г. Ф.* Механизмы нарушения метаболизма креатину у щурят, народжених від опроміненних тварин: Дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2005. — 145 с.

11. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.

12. *Мардашко А. А., Дихтярук И. И.* Состояние мочевинообразовательной функции печени у гамма-облученных крыс // *Радиац. биология. Радиоэкология.* — 1996. — Т. 36, вып. 1. — С. 17-20.

УДК 616.092.9+615.065+616.36-002+615.244

О. В. Стефанов, Л. М. Шеремета

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЛІПОСОМАЛЬНОГО КВЕРЦЕТИНУ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ГЕПАТИТАХ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Інститут фармакології і токсикології АМН України,
Івано-Франківський державний медичний університет

Вступ

За останні роки в цілому світі відмічають збільшення частоти медикаментозних уражень печінки, що пов'язано з поширенням самолікування та недостатньою поінформованістю пацієнтів про можливі побічні ефекти ліків. За даними літератури, небажані ефекти після вживання лікарських засобів є причиною 40 % гепатитів у пацієнтів, старших 40 років, і 25 % фульмінантної печінкової недостатності [1–3].

Оскільки печінці належить провідна роль у процесах ме-

таболізму та біотрансформації ліків, то в механізмі її медикаментозних уражень саме вони мають велике значення [4]. Залежно від структури і складу лікарських речовин, дози, схеми застосування та загального стану організму — факторів, що сприяють розвитку гепатотоксичних уражень, — відбувається надмірне утворення вільних радикалів, активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), денатурація білків, виснаження запасів АТФ, порушення функцій мітохондрій, утворення гаптенів, блокада транспортної РНК та ін. [5; 6]. Найчастішою

причиною розвитку медикаментозного гепатиту є лікування ізоніазидом, рифампіцином, клофібратом, метилдофою, похідними нітрофурану і сульфаніламідів, тетрациклінами, парацетамолом, хлорпромазином [7].

Ізоніазид — високоефективний туберкулоостатик — застосовують у фтизіатрії дуже широко і, як правило, у поєднанні з 1–3 іншими протитуберкульозними препаратами. Гепатотоксичність метаболітів ізоніазиду реалізується внаслідок ініціювання ними перекисного окиснення ліпідів біомембран гепатоцитів і порушення жовчоутво-



рення. Частота розвитку медикаментозних уражень печінки при туберкульозі, за результатами досліджень, становить 15–20 % [8; 9].

При передозуванні парацетамолу виникає ураження паренхіми печінки, що зумовлене утворенням високотоксичного метаболіту N-ацетил-p-бензохіноніміну, здатного утворювати незворотні ковалентні зв'язки з життєво важливими макромолекулами гепатоцитів [10].

Антибіотик тетрациклін належить до засобів прямої ушкоджуючої дії щодо печінки, пригнічує сукцинатдегідрогеназу, цитохромоксидазу, аргіназу активність. Тетрациклін знижує інтенсивність анаеробного дихання і пов'язаного з ним окиснювального фосфорилування, порушує обмін білків, жирів, вуглеводів і білірубину [5; 6]. Основним моментом у механізмі ушкодження печінки тетрацикліном є активація процесів вільнорадикального окиснення.

Для лікування спричинених ліками гепатитів широко застосовують препарати, що містять фосфоліпіди й антиоксиданти [7–10].

Метою нашої роботи було вивчення впливу ліпосомального кверцетину (ЛК) на активність ПОЛ, окремі біохімічні показники та детоксуючу функцію печінки при модельованих медикаментозних гепатитах (МГ) різного походження та у порівнянні з еталонними гепатопротекторами.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 225 дорослих білих щурах-самцях масою (220 ± 15) г. Медикаментозні гепатити різного походження модельовали за [12]. При ізоніазидовому ушкодженні вводили ЛК кількістю 2 і 5 мг/кг внутрішньоочеревинно, а як референс-препарати використали токоферолу ацетат дозою 50 мг/кг маси (10%-й розчин внутрішньом'язово), тіотріазо-

лін по 2 мг/кг внутрішньоочеревинно та силібор — 25 мг/кг у шлунок. При відтворенні тетрациклінового гепатиту — 2 і 5 мг/кг ЛК внутрішньоочеревинно, референс-препарати — токоферолу ацетат, тіотріазолін і силібор в таких же дозах, як у попередньому дослідженні. При моделюванні гострого парацетамолового некрозу печінки вивчали ефективність ЛК при різних дозуваннях (1, 2, 5 мг/кг) і порівнювали її з ліпіном (10 і 30 мг/кг внутрішньоочеревинно), силібором (25 мг/кг), кверцетином у гранулах (5 мг/кг у шлунок).

У дослідах використано ін'єкційну форму ЛК у вигляді ліофілізованого порошку у флаконі («Біолік», Україна); ліпін у вигляді ліофілізованого порошку у флаконі («Біолік», Україна); ампульний 10%-й розчин α -токоферолу ацетату (ICN Pharmaceuticals АО «Октябрь», Росія); силібор у таблетках, укритих оболонкою по 0,04 г («Здоров'я», Україна); ампульний розчин тіотріазоліну 1%-й («Галичфарм», Україна); кверцетин у гранулах по 2 г у пакетах («Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна). Евтаназію тварин проводили у відповідні терміни досліду під ефірним наркозом. Біохімічні дослідження проводили згідно з [11], морфологічні — за [13–15]. Отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

При всіх модельованих варіантах МГ спостерігали виражені ознаки інтоксикації та високу летальність у групах нелікованих тварин — 30 % при тетрацикліновому та парацетамоловому і 20 % — при ізоніазидовому ураженні. У групах тварин, яких лікували ЛК при різних способах дозування (1, 2, 5 мг/кг), виживання становило 100 %.

Активність процесів ПОЛ різко зростала у нелікованих тварин у всіх серіях експериментів і вірогідно відрізнялася від по-

казників при лікуванні досліджуваним засобом та референс-препаратами (рис. 1–3).

При введенні тваринам ЛК у всіх експериментальних серіях модельованих гепатитів і при різному дозуванні (по 1 і по 2 мг при ураженні парацетамолом; по 2 і по 5 мг/кг при введенні ізоніазиду та тетрацикліну) спостерігали позитивні зміни, що характеризувалися вираженням пригнічення активності вільнорадикального окиснення. Так, кількість дієвих кон'югатів у сироватці крові хоч і відрізнялася від такої в інтактних тварин ($P < 0,05$), але водночас була вірогідно меншою порівняно з показником нелікованого контролю. Накопичення кінцевих продуктів ліпопероксидації в гомогенаті печінки під впливом ЛК теж суттєво зменшувалося і відрізнялося від контролю, хоча в усіх групах тварин, які отримували лікування, цей показник був вірогідно вищий ($P < 0,05$) порівняно зі значеннями інтактних тварин, що, можливо, пояснюється короткою тривалістю лікування.

Введення ЛК сприяло нормалізації стану системи антиоксидантних ферментів. Зокрема, активність каталази (КТ), яка була різко пригнічена у нелікованих тварин, зростала на 80–85 % ($P < 0,05$) при парацетамоловому МГ, на 43 % ($P < 0,05$) при ізоніазидовому МГ.

При моделюванні ізоніазидового МГ ЛК дозою 2 мг/кг найефективніше впливав на відновлення активності КТ, що вірогідно відрізняло результат від даних, отриманих у групах тварин, лікованих ЛК по 5 мг/кг, токоферолом та силібором, і порівнювалося до ефективності тіотріазоліну.

Активність церулоплазміну (ЦП) при застосуванні ЛК мала тенденцію до нормалізації при всіх модельованих нами формах гепатиту та дозуваннях ЛК.

При введенні ЛК у тварин із тетрацикліновим МГ рівень ЦП був вірогідно вищим при обох способах дозування, ніж у інтактних (відповідно при 2 мг ЛК



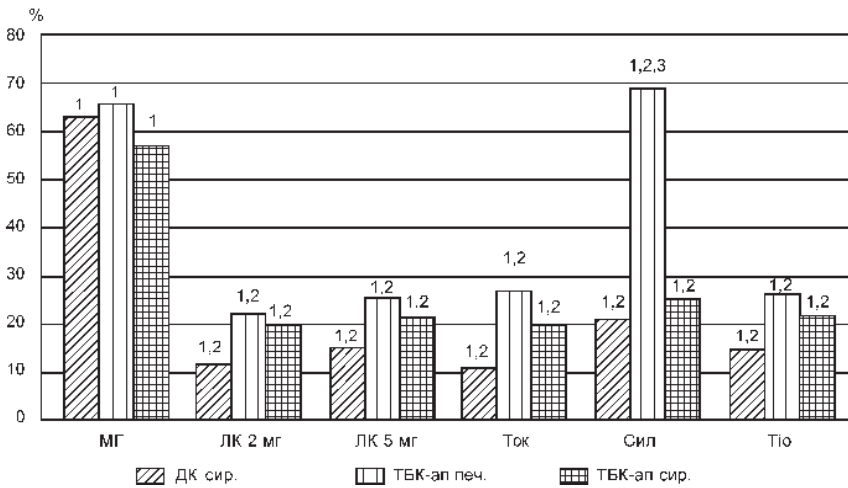


Рис. 1. Вплив ЛК і препаратів порівняння на активність ліпопероксидації у тварин з ізоніазидовим МГ. Показники інтактних тварин прийнято за 0 %; Ток — токоферол; Сил — силібор; Тіо — тіотріазолін.

Примітка. 1 — $P < 0,05$ порівняно з інтактними (інт.); 2 — $P < 0,05$ порівняно з контрольними тваринами (МГ); 3 — $P < 0,05$ порівняно з іншими групами лікованих тварин.

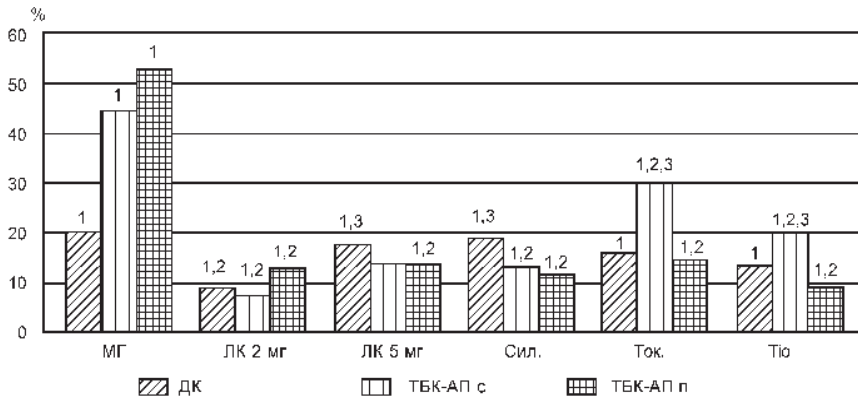


Рис. 2. Вплив ЛК і препаратів порівняння на активність ПОЛ у тварин із МГ, спричиненим тетрацикліном. Показники інтактних тварин прийнято за 0 %; Ток — токоферол; Сил — силібор; Тіо — тіотріазолін

Примітка. 1 — вірогідно порівняно з інтактними; 2 — вірогідно порівняно з контролем; 3 — вірогідно порівняно з лікованими ЛК (2 мг/кг).

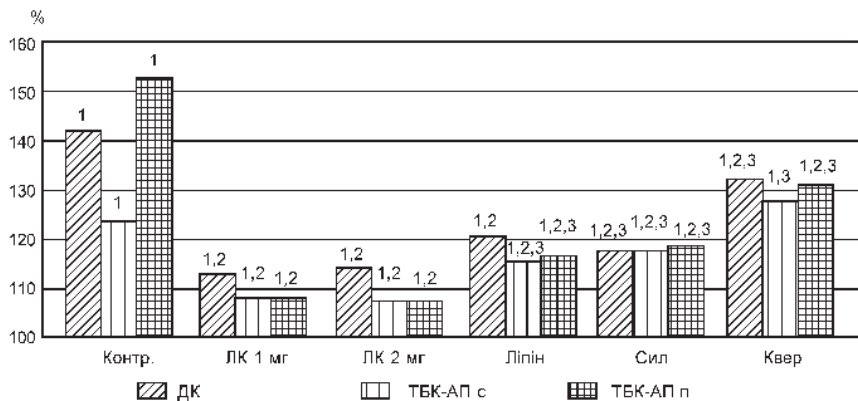


Рис. 3. Вплив ЛК і препаратів порівняння на активність ПОЛ у тварин із МГ, спричиненим парацетамолом. Показники інтактних тварин прийнято за 100 %; Сил — силібор; Квер — кверцетин

Примітка. 1 — вірогідно порівняно з інтактними; 2 — вірогідно порівняно з контролем; 3 — вірогідно порівняно з лікованими ЛК (1 і 2 мг/кг).

— на 27 %, а при 5 мг — на 32 %, $P < 0,05$), але зменшувався на 40 % ($P < 0,05$) при 2 мг ЛК і на 35 % ($P < 0,05$) при 5 мг ЛК порівняно з контролем.

Введення ЛК супроводжувалося вираженим зменшенням інтенсивності цитолітичних процесів при всіх моделях МГ, використаних нами в експерименті.

При ізоніазидовому варіанті ураження печінки зменшення активності трансфераз і лужної фосфатази (ЛФ) при лікуванні ЛК було найбільш вираженим, порівняно з іншими препаратами, використаними для порівняння (рис. 4).

При гепатиті, спричиненому тетрацикліном, антицитолітична дія ЛК прирівнювалася до тіотріазоліну і силібору та значно перевищувала ($P < 0,05$) ефект токоферолу.

Застосування ЛК при парацетамоловому гепатиті зменшувало активність АлАТ в 2,5 рази, порівняно з контролем, при обох способах дозування ($P < 0,05$), а АсАТ — в 1,7 разу ($P < 0,05$). Активність ЛФ знизилася на 19 % при введенні 1 мг/кг ЛК ($P < 0,05$) і на 18 % при 2 мг/кг ($P < 0,05$). При введенні тваринам ЛК у дозах 1 і 2 мг/кг відмічена чітка тенденція і до нормалізації параметрів обміну речовин: вміст β -ліпопротеїдів, холестерин сироватки крові, глікоген печінки — наблизилися до відповідних показників здорових тварин.

Лікування МГ ліпосомальним кверцетином сприяло вираженому покращанню детоксикуючої функції печінки при всіх варіантах модельованих ліками уражень: тривалість гексеналового сну наблизилася до норми. За ступенем впливу на детоксикуючу функцію печінки ЛК прирівнювався до тіотріазоліну і перевищував всі інші препарати порівняння ($P < 0,05$).

Таким чином, встановлено виражений фармакотерапевтичний вплив ЛК за умов експериментальних гепатитів, спричинених ліками.



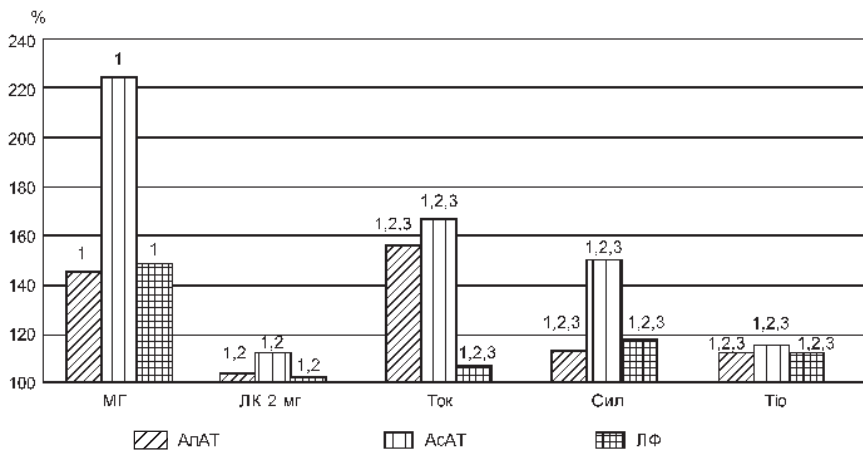


Рис. 4. Вплив ЛК і препаратів порівняння на показники цитолізу та холестазу у тварин з ізоніазидовим гепатитом. Показники інтактних тварин прийнято за 100 %; Ток — токоферол; Сил — силібор; Тіо — тіотриазолін

Примітка. 1 — вірогідно порівняно з інтактними; 2 — вірогідно порівняно з контролем; 3 — вірогідно порівняно з лікованими ЛК.

Висновки

1. У тварин ЛК за умов внутрішньоочередового введення проявляє виражену гепатопротекторну дію при ізоніазидовому, тетрацикліновому та парацетамоловому гепатиті.

2. Завдяки антиоксидантній і мембранопротекторній дії, ЛК забезпечує вірогідне пригнічення активності процесів ПОЛ і нормалізує активність ферментів системи АОЗ, паралельно із вірогідним зниженням активності цитолітичних і холестатичних процесів.

3. Гепатопротекторна дія ЛК проявляється при різних його дозах (1, 2, 5 мг/кг за кверцетином), а великі дози не спричиняють прооксидантного ефекту, про що свідчать проведені дослідження.

4. Ефект ЛК прирівнюється до дії еталонних гепатопротекторів, що були використані як референс-препарати, а за деякими показниками перевищує їх вплив.

Перспективи подальших досліджень. На нашу думку, перспективними є клінічні дослідження використання ЛК у лікуванні медикаментозних гепатитів різної етіології, для чого планується розробка методичних рекомендацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Полунина Т. Е. Лекарственные гепатиты // Тер. архив. — 1999. — Т. 71, № 12. — С. 46-49.
2. Лопаткина Т., Бурневич Э. Лекарственные поражения печени // Врач. — 2003. — № 12. — С. 18-20.
3. Lewis J. H. Drug-induced liver disease // Cur. Pract. Med. — 1999. — N 2. — P. 49-58.

4. Drug-induced hepatitis: diagnosis, clinical syndromes and treatment / P. H. Andreo, T. Retoldini, F. Nagio et al. // Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 329. — P. 862-872.

5. Радченко В. Г. Лекарственные поражения печени // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2004. — № 4. — С. 25-29.

6. Никитин И. Г., Сторжаков Г. И. Лекарственные поражения печени // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей; Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: Издат. дом. М-Вести, 2002. — С. 122-131.

7. Буеверов А. О. Общие представления о лекарственных поражениях печени // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 4. — С. 16-21.

8. Тарасова К. Г. Лечение и профилактика лекарственных гепатитов у больных туберкулезом легких // <http://www.rusmg.ru/fordocctor/infection/gepatit02.shtml>

9. Stuart R. L., Wilson J., Grayson M. L. Isoniazid toxicity in health care workers // Clin. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 28, N 4. — P. 895-897.

10. Шманько В. В. Функционально-биохимическая характеристика поражений печени парацетамолом и изониазидом и их экспериментальная фармакотерапия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1986. — 23 с.

11. Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 63-64, 66-68.

12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 321-333.

13. Морфологическая диагностика заболевания печени / Под ред. В. В. Серова, К. М. Лапиша. — М.: Медицина, 1989. — 335 с.

14. Бондарев Є. В. Патоморфологічне дослідження гепатопротекторних властивостей грацеолу при гострому токсичному гепатиті // Вісник фармації. — 2004. — № 1 (37). — С. 71-73.

15. Меркулов Г. А. Курс патологической гистологической техники. — Л.: Медицина, 1969. — 422 с.

