

ISSN 2218–2268

Министерство образования и науки Российской Федерации
Российская академия образования
Южный научный центр Российской академии наук
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
“ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ”
Южное отделение Российской академии образования
Учебно-научно-исследовательский институт валеологии «Южного федерального университета»
Ассоциация центров валеологии вузов России

ВАЛЕОЛОГИЯ

№ 4

2011

Литература

1. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М., 2004. 920 с.

2. Махов В.М. Диагностика и лечение алкоголь-зависимой патологии органов пищеварения: учеб.-метод. пособие. М., 2005. 24 с.

3. Метаболические аспекты внутриутробной гипоксии плода при сердечно-сосудистой патологии беременных / З.И. Микашинович [и др.]; ГОУ ВПО РостГМУ Росздрава. Ростов н/Д., 2008. 158 с.

4. Пат. 2394280 Российская Федерация, МПК G 09 В 23/28. Способ моделирования хронического панкреатита / З.И. Микашинович [и др.]. 2010, Бюл. № 19. 3 с.

5. Справочник по лабораторным методам исследования / под ред. Л.А. Даниловой. СПб., 2003. 736 с.

6. Черданцев Д.В., Винник Ю.С. Диагностика и лечение окислительного стресса при остром панкреатите. Красноярск, 2002. 148 с.

Ростовский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии №1

УДК 616.36

З.И. МИКАШИНОВИЧ, Б.В. СТРАДОМСКИЙ, Е.С. БЕЛОУСОВА

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ 1,3-ДИЭТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ БРОМИДА И ГЕПТРАЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

Дан сравнительный анализ эффективности гептрала и 1,3-диэтилбензимидазолия йодида на модели прогрессирующего хронического гепатита, вызываемого многократным введением четыреххлористого углерода (CCl₄). Установлено, что наиболее выраженные изменения в динамике экспериментального гепатита в сыворотке крови выявляются на 3-и и 14-е сутки. Выявленные метаболические эффекты позволяют предположить, что при формировании патологического процесса, склонного к хронизации, 1,3-диэтилбензимидазолия йодид и гептрал способствуют сохранению структурно-функциональной целостности гепатоцитов в равной степени.

Ключевые слова: гепатит, эритроциты, гепатопротекторы

Z.I. MIKASHINOVICH, B.V. STRADOMSKY, E.S. BELOUSOV

COMPARATIVE ANALYSIS OF HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF 1,3-DIETHYLBENZIMIDAZOLIYA BROMIDE AND SAME INEXPERIMENTAL HEPATITIS

Aim of the study – analyse of heptral and 1.3-diaethylbenzimidazolia iodide effectiveness at progressive chronic hepatitis, induced by carbon tetrachloride. The greatest changes in dynamic of experimental hepatitis was found in the serum of blood on 3^d and 14th days. Revealed metabolic effects give us the possibility to repose that both 1.3-diaethylbenzimidazoly iodide and heptral provide conservation of structural and functional ability of hepatocytes in equal degree during formation of pathologic process which has tendency to chronization.

Key words: hepatitis, erythrocytes, hepatoprotectors

Введение

На сегодняшний день заболевания печени имеют статус социально значимых заболеваний, что обусловлено их высокой распространённостью.

Согласно прогнозам ВОЗ, в последующие десятилетия смертность от заболеваний печени возрастёт в 2 раза (цит. [по 1]). В этой связи поиск новых гепатопротекторных препаратов, обладающих восстанавливающим действием на ткань печени, представляется чрезвычайно актуальным.

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ эффективности гептрала как признанного гепатопротектора и 1,3-диэтилбензимидазола йодида как одного из потенциальных препаратов, обладающего высоким регенерационным эффектом, на модели прогрессирующего хронического гепатита, вызываемого многократным введением лабораторным животным четыреххлористого углерода (CCl_4).

Методика исследования

В эксперименте были использованы 50 белых крыс массой 250 г.

Перед началом эксперимента декапитировали 5 крыс интактной группы (без воздействия токсиканта и препаратов), собирали оттекающую кровь, извлекали печень и фиксировали ее в 10 %-м растворе формалина.

Остальных крыс разделяли на 3 группы: группа сравнения, группа 1 и группа 2.

Крысам всех групп вводили однократно внутрибрюшинно раствор четыреххлористого углерода (CCl_4) на оливковом масле (соотношение 1 : 1) в дозе 0,4 мл CCl_4 /кг массы. В дальнейшем с 14-го дня эксперимента животным всех групп вводили подкожно на протяжении 3 дней раствор четыреххлористого углерода на оливковом масле (1 : 1) в дозе 2,0 мл CCl_4 /кг массы, что позволяло добиваться нарастающего поражения паренхимы печени.

Животные группы 1 получали за час до первого введения раствора CCl_4 , а затем ежедневно интраперитонеально водный раствор 1,3-диэтилбензимидазола йодида в количестве 1,0 мл, что соответствует дозе препарата 10 мг/кг. Животные группы 2 получали за час до первого введения раствора CCl_4 , а затем ежедневно интраперитонеально по 1 мл раствора препарата гептрал (адеметионина 1,4-бутандисульфонат), что соответствует дозе 500 мг/кг.

Животные группы сравнения получали за час до первого введения раствора CCl_4 , а затем ежедневно интраперитонеально по 1 мл воды для инъекций.

Животных всех групп по 5 крыс декапитировали на 3-й, 14-й и 28-й дни эксперимента. Собирали оттекающую кровь в пробирки, извлекали печень и фиксировали ее в растворе формалина.

Методика исследования согласована с этическим комитетом РостГМУ.

В сыворотке крови определяли активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланина-

минотрансферазы (АЛТ) с использованием диагностической тест-системы (PLIVA Lachema, Чехия). Для определения активности глюкозо-6-фосфатазы использовали 0,2 М цитратный буфер pH=6,5 и Na-соль глюкозо-6-фосфата в качестве субстрата. Об активности фермента судили по степени накопления неорганического фосфата в инкубационной среде (Д.Л. Фердман, Е.Ф. Сопин, 1957).

Результаты и их обсуждение

На третьи сутки от разрешающей инъекции в сыворотке крови животных группы сравнения выявлено увеличение активности АЛТ на 164 % ($p<0,001$), АСТ на 80,36 % ($p<0,001$) относительно интактных животных. Следует отметить, что в сыворотке интактных животных активность глюкозо-6-фосфатазы не выявляется. На третьи сутки развития гепатита в сыворотке крови животных группы сравнения отчетливо выявляется активность фермента, равная $0,081\pm 0,004$ мкмоль/мг белка. Повышение активности ферментов, отражающих функциональную активность гепатоцитов и, в особенности, выход в кровь органоспецифического фермента свидетельствуют о наличии деструктивных процессов в печёночной ткани.

В группах животных, получавших корригирующую терапию с первых суток эксперимента, достоверного отличия активности трансаминаз от показателей группы сравнения не выявлено. Активность глюкозо-6-фосфатазы в группе 1 была практически в 2 раза ниже по сравнению с контрольной группой ($0,048\pm 0,006$ мкмоль/мг белка). В группе 2 активность глюкозо-6-фосфатазы в сыворотке крови не выявлялась. Данные изменения свидетельствуют, что введение исследуемых препаратов в острой фазе патологического процесса способствует сохранению структурно-функциональной целостности гепатоцитов.

На 14-й день от разрешающей инъекции в сыворотке крови животных группы сравнения выявлено достоверное снижение активности АЛТ в 2 раза, АСТ в 2,5 раза относительно показателей третьих суток эксперимента. Снижение активности трансаминаз в динамике эксперимента может указывать на нарушение процессов межклеточного обмена аминокислот. Активность глюкозо-6-фосфатазы в сыворотке крови

относительно предыдущего срока наблюдения увеличилась на 86,42 % ($p < 0,001$). В более раннем исследовании на модели аллергического гепатита также выявлено повышение активности глюкозо-6-фосфатазы в сыворотке крови в период наиболее выраженных морфологических изменений в печёночной ткани. Повышение активности глюкозо-6-фосфатазы в острой фазе патологического процесса может быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, это может быть связано с вымыванием фермента в кровь из некротизированных клеток. Во-вторых, печень занимает центральное место в обмене углеводов, и повышение активности фермента может быть связано с усилением его синтеза.

В группах животных, получавших корректирующую терапию, на 14-е сут наблюдения выявлено снижение активности трансаминаз сыворотки крови в 2 раза по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Относительно показателей группы сравнения в группе 1 наблюдалась тенденция к увеличению активности АЛТ, активность АСТ достоверно не отличалась. В группе 2 активность обоих ферментов достоверно не отличалась от показателей группы сравнения на 14-е сут наблюдения. Можно полагать, что тенденция к повышению активности АЛТ в сыворотке крови животных группы 1 может быть рассмотрена как адаптивное усиление синтеза фермента для нормализации процессов трансаминирования.

Активность глюкозо-6-фосфатазы в группе 1 составила $0,076 \pm 0,007$ мкмоль/мг белка, что практически в 2 раза выше показателя предыдущего срока наблюдения. Относительно группы сравнения на 14-е сут наблюдения активность глюкозо-6-фосфатазы была в 2 раза ниже ($p < 0,001$). В группе 2 отчётливо выявлялась активность фермента, равная $0,109 \pm 0,012$ мкмоль/мг белка, тогда как на 3-и сут эксперимента в сыворотке крови животных данной группы активность глюкозо-6-фосфатазы не выявлялась.

На 28-е сут от разрешающей инъекции в сыворотке крови животных группы сравнения выявлено повышение активности АЛТ на 73 % ($p < 0,001$), АСТ на 264 % ($p < 0,001$) относительно показателей предыдущего срока наблюдения. Активность глюкозо-6-фосфатазы по сравнению с предыдущим сроком наблюдения снизилась на 76,82 % ($p < 0,001$). Резкое увеличение активности трансаминаз и угнетение активности

глюкозо-6-фосфатазы может свидетельствовать о срыве адаптивных механизмов и резком перераспределении интенсивности обменных процессов, характеризующем интенсификацией обмена аминокислот и угнетением реакций глюконеогенеза.

В сыворотке крови животных группы 1 на 28-е сут наблюдения активность АЛТ достоверно не отличалась от показателя предыдущего срока наблюдения, активность АСТ увеличилась на 247 % ($p < 0,001$). В сыворотке крови животных группы 2 выявлено повышение обоих ферментов – АЛТ на 66,66 % ($p < 0,05$), АСТ на 180 % ($p < 0,001$) относительно показателя на 14-е сут эксперимента. Относительно группы сравнения активность трансаминаз в обеих группах на 28-е сут наблюдения достоверно не отличалась.

Активность глюкозо-6-фосфатазы в сыворотке крови животных групп 1 и 2 была практически в 3 раза выше по сравнению с группой сравнения, а относительно показателей предыдущего срока наблюдения в обеих группах достоверно не отличалась.

Из представленного фактического материала следует, что в динамике экспериментального гепатита в сыворотке крови выявляются фазные изменения активности ферментов, отражающих структурно-функциональное состояние печени. Наиболее выраженные изменения выявляются на 3-и и 14-е сутки патологического процесса.

Вывод

Использование 1,3-диэтилбензимидазола йодида и гептрала в качестве гепатопротекторных препаратов является перспективным подходом к лечению гепатита. Выявленные метаболические эффекты позволяют предположить, что при формировании патологического процесса, склонного к хронизации, оба препарата обладают сходным действием.

Литература

1. Тенденции и социальный прогноз при различных формах эпидемического процесса гепатитов В и С на территории Уфы / Т.В. Кайданек [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 5. С. 4–8.

Ростовский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии №1