

ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПОЛЯРНЫХ ЛИПИДОВ ПАНТОВ МАРАЛА И ТОРФА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ИЗОНИАЗИДОМ И ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Яценков А.И.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

При экспериментальной патологии печени, вызванной введением белым крысам изониазида и парацетамола, липиды пантов марала и липиды торфа снижали в крови активность аминотрансфераз, γ -глутамилтранспептидазы, кислой и щелочной фосфатаз, фосфолипазы А, содержание общего билирубина, улучшали детоксикацию билирубина, фенолов и аммиака, тормозили образование в печени диеновых конъюгатов, оснований Шиффа и малонового диальдегида, усиливали антиоксидантную функцию глутатиона. Липиды пантов марала и липиды торфа в дозах 30 и 60 мг/кг массы тела оказывали более выраженное гепатопротективное действие, чем липиды в дозе 10 мг/кг массы тела и эссенциале форте Н.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: печень, экспериментальная патология, изониазид, парацетамол, липиды пантов марала, липиды торфа, гепатопротективное, действие.

Введение

Основными лекарственными средствами, улучшающими метаболизм и функциональное состояние печени, являются гепатопротекторы [1, 15]. Гепатопротекторы фосфолипидной природы (эссенциале форте Н, эссливер, фосфоглив) способствуют восстановлению целостности мембран гепатоцитов, регулируют активность мембраносвязанных ферментов и циторецепторов, поддерживают процессы окисления и фосфорилирования в митохондриях, улучшают антиоксидантную и экскреторную функции печени [4]. Известно применение препаратов эссенциале для восстановления метаболических процессов в печени при экспериментальной интоксикации изониазидом и парацетамолом [6, 7].

В печени противотуберкулезное средство изониазид ацетируется N-ацетилтрансферазой с образованием N-ацетилизониазида, который затем превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин. Моноацетилгидразин подвергается N-гидроксилированию системой цитохрома P-450. В этой реакции появляется гидразин с высоким гепатотоксическим потенциалом. Изоникотиновая кислота заменяет никотиновую кислоту в реакциях синтеза никотинамидадениндинуклеотида (вместо НАД образуется изо-НАД) с нарушением

дыхательной функции митохондрий [6, 13]. Ненаркотический анальгетик парацетамол (ацетаминофен) также метаболизируется в печени. При передозировке парацетамола или повышенной чувствительности к нему, обусловленной индукцией цитохрома P-450, истощением ресурсов восстановленного глутатиона, ослаблением процессов глюкуронирования и сульфатирования, развиваются гепатотоксические эффекты. Парацетамол инициирует перекисное окисление липидов (ПОЛ), активируя продукцию свободных радикалов и производных оксида азота. Свободные радикалы снижают трансмембранный потенциал митохондрий, вызывают формирование гигантских пор в их мембране, увеличивают образование ядерного фактора кВ. Последний стимулирует в макрофагах продукцию цитокинов – интерлейкина-1, фактора некроза опухолей α , хемоаттрактанта-1 [2, 11].

Цель работы – изучить гепатопротективный эффект новых продуктов липидного происхождения в сравнении с действием эссенциале при экспериментальной интоксикации изониазидом и парацетамолом.

Материал и методы

Липиды из пантов алтайского марала экстрагировали 50%-м этанолом, липиды из верхового сфагнового торфа – смесью растворителей этанола и хлоро-

✉ Яценков Антон Игоревич, e-mail: 3n56@mail.ru

форма при соотношении по массе 1 : 1. Экстракцию проводили три раза при температуре 40 °С с перемешиванием в течение 2 ч. Полученный экстракт фильтровали через бумажный фильтр, экстрагент удаляли на вакуумном роторном испарителе. Полярные липиды высушивали в вакуумном шкафу.

Липиды пантов марала стандартизировали по содержанию суммы фосфолипидов (фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, кардиолипин; $(52,4 \pm 1,4)\%$), стероидов ($(15,3 \pm 2,2)\%$) и жирных кислот ω -3 (докозагексаеновая, эйкозапентеновая; $(11,3 \pm 1,2)\%$). Липиды торфа стандартизировали по содержанию каротиноидов ($(8,3 \pm 1,5)\%$), β -ситостерина ($(12,7 \pm 2,5)\%$) и докозагексаеновой кислоты ($(8,3 \pm 0,8)\%$).

Эксперименты проводили в осенне-зимний период на 120 аутбредных белых крысах-самцах массой тела 180–200 г, полученных из клиники лабораторных животных НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Для моделирования экспериментального поражения печени крысам вводили в желудок в виде суспензии на 1%-й крахмальной слизи изониазид в дозе 542 мг/кг массы тела в течение 6 сут (ЛД₁₅), парацетамол в дозе 2,5 г/кг массы тела в течение 2 сут (ЛД₁₀) [6, 7]. Препараты липидов вводили в желудок на протяжении 12 сут после последнего введения гепатотоксинов. Липиды пантов марала и липиды торфа применяли в виде суспензии на 1%-й крахмальной слизи в дозах 10, 30 и 60 мг/кг массы тела, референтный гепатопротектор эссенциале форте Н (раствор в ампулах; Aventis, Германия) в дозе 80 мг/кг массы тела [15]. Контрольные животные получали 1%-ю крахмальную слизь или дистиллированную воду. После завершения экспериментов крыс умерщвляли декапитацией под эфирным наркозом.

В сыворотке крови измеряли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГТП), кислой фосфатазы (КФ), щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфолипазы А, определяли содержание билирубина, белка, глюкозы, общих липидов, мочевины, аммиака и фенолов [5]. Для характеристики экскреторной функции печени рассчитывали коэффициент ретенции бромсульфалеина (БСФ) как отношение его концентраций через 1 и 45 мин после внутривенного введения в дозе 5 мг/кг массы тела. В гомогенатах печени оценивали интенсивность ПОЛ по содержанию диеновых конъюгатов, оснований Шиффа и скорости образования аскорбатзависимого и НАДФН-зависимого малонового диальдегида (МДА) [3], определяли также содержание

восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы [14].

Результаты обрабатывали методом парных сравнений по критерию Манна–Уитни, вероятность ошибочного вывода не превышала 5% ($p < 0,05$) [8].

Результаты и обсуждение

При интоксикации изониазидом и парацетамолом у крыс развивалось тяжелое поражение печени с синдромами цитолиза гепатоцитов и холестаза. В экспериментах (табл. 1–4) цитолитическое действие изониазида и парацетамола сопровождалось выходом в кровь из паренхимы печени цитоплазматических и митохондриальных аминотрансфераз с ростом активности в 3–5,2 раза. Активность фермента цитоплазмы и микроворсинок гепатоцитов ГТП и лизосомальной КФ возрастала в 4,3–4,9 раза. Синдром холестаза характеризовался увеличением в крови содержания общего билирубина в 4,2–4,3 раза, непрямого (свободного) билирубина – в 13,5–18,5 раза, активности ЩФ – в 1,5–1,6 раза. Коэффициент глюкуронирования билирубина (отношение количества глюкуронированного билирубина к его общему содержанию) уменьшался при интоксикации изониазидом до 0,55, под влиянием парацетамола – до 0,67 (в норме – 0,82). Содержание в крови белка и глюкозы становилось в 1,7–2 раза ниже, количество общих липидов в 1,8–2,1 раза выше, чем у интактных животных.

Гепатотоксины нарушали антиоксидическую и экскреторную функции печени (см. табл. 3, 4). В крови животных с токсической патологией печени содержание аммиака повышалось в 2,3–3,3 раза на фоне подавления его преобразования в мочевины. Содержание фенолов возрастало в 4,5–8,3 раза. Парацетамол в большей степени, чем изониазид, тормозил детоксикацию веществ в гепатоцитах. Об ухудшении экскреторной функции печени наряду с гипербилирубинемией свидетельствовала выраженная ретенция БСФ. Этот краситель переносится из крови в гепатоциты, связывается в их цитоплазме с глутатионом и цистеином и в форме конъюгатов выводится в желчь. Коэффициент ретенции БСФ увеличивался в 4–5,3 раза.

Метаболит изониазида гидразин и метаболит парацетамола N-ацетил-*n*-бензосемихинонимин оказывают выраженный прооксидантный эффект. При патологии печени, вызванной этими гепатотоксинами, в ее гомогенатах образование аскорбатзависимого и НАДФН-зависимого МДА ускорялось в 2,8–5,2 раза, содержание диеновых конъюгатов и оснований Шиффа повышалось в 3,2–4 раза. Липопероксидация усиливалась на фоне значительного ослабления антиперекисной защиты: количество восстановленного глутатиона и активность

глутатионпероксидазы уменьшались в 2,2–3 раза по сравнению с показателями нормы.

Таблица 1

Влияние липидов пантов марала и липидов торфа на активность ферментов в крови при экспериментальной интоксикации изониазидом ($M \pm m$)									
Показатель	Интактные животные	Изониазид	Изониазид +						
			липиды пантов марала, мг/кг массы тела			липиды торфа, мг/кг массы тела			эссенциале, мг/кг массы тела
			10	30	60	10	30	60	
АлАТ, мккат/л	0,07 ± 0,01	0,21 ± 0,04 ¹	0,17 ± 0,03 ¹	0,11 ± 0,02 ^{1,2}	0,08 ± 0,02 ^{2,3}	0,19 ± 0,05 ¹	0,10 ± 0,02 ^{1,3}	0,07 ± 0,01 ^{2,3}	0,13 ± 0,02 ^{1,2,4}
АсАТ, мккат/л	0,06 ± 0,01	0,24 ± 0,05 ¹	0,18 ± 0,05 ¹	0,12 ± 0,02 ^{1,2}	0,09 ± 0,02 ^{2,3}	0,20 ± 0,04 ¹	0,11 ± 0,03 ^{1,3}	0,08 ± 0,02 ^{2,3}	0,15 ± 0,04 ^{1,2,4}
ЩФ, Ед/л	239,8 ± 17,5	384,1 ± 14,4 ¹	312,2 ± 12,9 ^{1,2}	290,9 ± 16,1 ^{1,2}	254,7 ± 21,5 ^{2,3}	298,2 ± 11,8 ^{1,2}	294,7 ± 16,4 ^{1,2}	259,0 ± 17,7 ^{2,3}	304,1 ± 15,1 ^{1,2,4}
Общий билирубин, мкмоль/л	13,7 ± 2,2	57,4 ± 4,3 ¹	34,2 ± 3,4 ^{1,2}	20,6 ± 3,9 ^{1,3}	15,6 ± 2,5 ^{2,3}	31,9 ± 4,4 ^{1,2}	22,6 ± 4,1 ^{1,3}	16,9 ± 2,8 ^{2,3}	29,3 ± 4,6 ^{1,2,4}
Непрямой билирубин, мкмоль/л	2,4 ± 0,2	25,9 ± 3,7 ¹	8,5 ± 1,7 ^{1,2}	4,7 ± 1,7 ^{1,2}	2,7 ± 0,6 ^{2,3}	8,2 ± 1,6 ^{1,2}	4,3 ± 1,3 ^{1,2}	2,9 ± 0,8 ^{2,3}	7,7 ± 1,4 ^{1,2,4}

Примечание. $p < 0,05$: по сравнению с показателем ¹ – интактных животных, ² – при введении изониазида, ³ – при введении липидов пантов марала и липидов торфа в дозе 10 мг/кг массы тела, ⁴ – при введении липидов пантов марала и липидов торфа в дозе 60 мг/кг массы тела. Приведены средние данные 10 определений.

Таблица 2

Влияние липидов пантов марала и липидов торфа на активность ферментов в крови при экспериментальной интоксикации парацетамолом ($M \pm m$)									
Показатель	Интактные животные	Парацетамол	Парацетамол +						
			липиды пантов марала, мг/кг массы тела			липиды торфа, мг/кг массы тела			эссенциале, мг/кг массы тела
			10	30	60	10	30	60	
АлАТ, мккат/л	0,07 ± 0,01	0,26 ± 0,04 ¹	0,19 ± 0,04 ¹	0,14 ± 0,04 ^{1,2}	0,09 ± 0,02 ^{2,3}	0,18 ± 0,05 ¹	0,12 ± 0,03 ^{1,2}	0,09 ± 0,02 ^{2,3}	0,14 ± 0,03 ^{1,2,4}
АсАТ, мккат/л	0,06 ± 0,01	0,31 ± 0,06 ¹	0,20 ± 0,05 ¹	0,11 ± 0,03 ^{1,3}	0,10 ± 0,02 ^{2,3}	0,22 ± 0,04 ¹	0,13 ± 0,03 ^{1,3}	0,08 ± 0,02 ^{2,3}	0,16 ± 0,04 ^{1,2,4}
ЩФ, Ед/л	239,8 ± 17,5	388,1 ± 25,1 ¹	328,2 ± 13,6 ^{1,2}	314,9 ± 27,0 ^{1,2}	259,9 ± 29,8 ^{2,3}	308,2 ± 12,9 ^{1,2}	298,7 ± 16,4 ^{1,2}	268,7 ± 14,1 ^{2,3}	332,9 ± 20,3 ^{1,2,4}
Общий билирубин, мкмоль/л	13,7 ± 2,1	60,6 ± 4,1 ¹	32,2 ± 3,8 ^{1,2}	21,6 ± 3,7 ^{1,3}	16,3 ± 2,6 ^{2,3}	38,2 ± 2,8 ^{1,2}	22,6 ± 3,1 ^{1,3}	17,6 ± 2,5 ^{2,3}	20,9 ± 1,3 ^{1,2}
Непрямой билирубин, мкмоль/л	2,4 ± 0,2	20,3 ± 2,1 ¹	9,5 ± 1,9 ^{1,2}	4,9 ± 1,5 ^{1,3}	2,8 ± 0,9 ^{2,3}	7,9 ± 1,5 ^{1,2}	4,1 ± 1,1 ^{1,3}	2,9 ± 0,5 ^{2,3}	6,8 ± 1,9 ^{1,2,4}

Примечание. $p < 0,05$: по сравнению с показателем ¹ – интактных животных, ² – при введении парацетамола, ³ – при введении липидов пантов марала и липидов торфа в дозе 10 мг/кг массы тела, ⁴ – при введении липидов пантов марала и липидов торфа в дозе 60 мг/кг массы тела. Приведены средние данные 10 определений.

Таблица 3

Влияние липидов пантов марала и липидов торфа на биохимические показатели при экспериментальном гепатите, вызванном изониазидом ($M \pm m$)					
Показатель	Интактные животные	Изониазид +			
		изониазид	липиды пантов марала, 60 мг/кг массы тела	липиды торфа, 60 мг/кг массы тела	эссенциале, 80 мг/кг массы тела
<i>Сыворотка крови</i>					
ГТП, мккат/л	0,25 ± 0,03	1,20 ± 0,05 ¹	0,27 ± 0,03 ²	0,28 ± 0,04 ²	0,46 ± 0,05 ¹⁻⁴
КФ, Ед/л	10,7 ± 1,3	45,5 ± 1,2 ¹	14,4 ± 1,7 ²	17,3 ± 2,9 ²	20,3 ± 1,6 ¹⁻³
Фосфолипаза А, Ед/л	523 ± 28	1455 ± 75 ¹	603 ± 34 ²	639 ± 38 ²	845 ± 23 ¹⁻⁴
Глюкоза, ммоль/л	6,5 ± 0,2	3,3 ± 0,2 ¹	6,1 ± 0,3 ²	6,7 ± 0,4 ²	5,9 ± 0,5 ²
Белок, г/л	80,4 ± 3,3	45,4 ± 2,0 ¹	69,2 ± 4,2 ²	62,2 ± 5,1 ²	59,4 ± 3,4 ^{1,2}
Общие липиды, г/л	2,52 ± 0,14	5,21 ± 0,18 ¹	2,44 ± 0,11 ²	2,81 ± 0,17 ²	3,12 ± 0,42 ²
Мочевина, ммоль/л	7,4 ± 0,3	3,3 ± 0,2 ¹	7,0 ± 0,2 ²	6,7 ± 0,3 ²	6,1 ± 0,4 ^{1,2}
Аммиак, ммоль/л	63,7 ± 2,8	148,3 ± 6,2 ¹	64,5 ± 2,3 ²	71,7 ± 3,3 ²	87,6 ± 2,9 ¹⁻⁴
Фенолы, мкмоль/л	58,5 ± 3,1	483,4 ± 9,3 ¹	68,4 ± 4,2 ²	73,4 ± 3,6 ²	115,7 ± 2,6 ¹⁻⁴
Ретенция БСФ, %	2,1 ± 0,3	8,4 ± 0,5 ¹	2,9 ± 0,7 ²	3,3 ± 0,2 ^{1,2}	5,2 ± 0,4 ¹⁻⁴
<i>Гомогенат печени</i>					
Диеновые конъюгаты, ЕД/мг липидов	0,27 ± 0,03	0,92 ± 0,04 ¹	0,29 ± 0,03 ²	0,32 ± 0,03 ²	0,49 ± 0,06 ¹⁻⁴
Основания Шиффа, ЕД/мг липидов	1,67 ± 0,09	5,32 ± 0,19 ¹	2,45 ± 0,18 ²	2,67 ± 0,17 ²	3,90 ± 0,07 ¹⁻⁴
МДА, нмоль/мг белка/мин					
аскорбатзависимый	0,25 ± 0,03	0,71 ± 0,04 ¹	0,23 ± 0,04 ²	0,27 ± 0,02 ²	0,56 ± 0,02 ¹⁻⁴
НАДФН-зависимый	0,40 ± 0,03	2,07 ± 0,04 ¹	0,56 ± 0,03 ²	0,59 ± 0,04 ²	0,92 ± 0,03 ¹⁻⁴
Восстановленный глутатион, нмоль/мг белка	4,7 ± 0,4	1,7 ± 0,2 ¹	4,5 ± 0,2 ²	3,7 ± 0,3 ^{1,2}	2,9 ± 0,4 ¹⁻⁴
Глутатионпероксидаза, нмоль/мг					

белка/мин	371 ± 17	123 ± 15 ¹	279 ± 17 ²	245 ± 21 ^{1,2}	212 ± 11 ¹⁻³
-----------	----------	-----------------------	-----------------------	-------------------------	-------------------------

Примечание. $p < 0,05$: по сравнению с показателем ¹ – интактных животных, ² – при введении изониазида, ³ – при введении липидов пантов марала, ⁴ – при введении липидов торфа. Приведены средние данные 10 определений.

Таблица 4

Влияние липидов пантов марала и липидов торфа на биохимические показатели при экспериментальном гепатите, вызванном парацетамолом ($M \pm m$)

Показатель	Интактные животные	Парацетамол +			
		парацетамол	липиды пантов марала, 60 мг/кг	липиды торфа, 60 мг/кг	эссенциале, 80 мг/кг
<i>Сыворотка крови</i>					
ГТП, мккат/л	0,22 ± 0,01	0,95 ± 0,03 ¹	0,24 ± 0,03 ²	0,26 ± 0,05 ²	0,39 ± 0,03 ¹⁻⁴
КФ, Ед/л	9,8 ± 1,4	48,2 ± 2,8 ¹	12,5 ± 2,1 ²	15,7 ± 2,6 ²	21,5 ± 1,8 ¹⁻³
Фосфолипаза А, Ед/л	569 ± 33	1377 ± 81 ¹	654 ± 21 ²	643 ± 31 ²	773 ± 24 ¹⁻⁴
Глюкоза, ммоль/л	6,4 ± 0,2	3,8 ± 0,2 ¹	5,7 ± 0,3 ²	5,9 ± 0,4 ²	6,1 ± 0,5 ²
Белок, г/л	72,0 ± 3,5	38,6 ± 2,5 ¹	70,4 ± 1,7 ²	65,7 ± 3,2 ²	58,7 ± 2,4 ¹⁻³
Общие липиды, г/л	1,62 ± 0,09	2,84 ± 0,12 ¹	1,74 ± 0,07 ²	1,81 ± 0,11 ²	1,72 ± 0,32 ²
Мочевина, ммоль/л	8,3 ± 0,3	4,1 ± 0,2 ¹	6,8 ± 0,2 ²	5,9 ± 0,4 ²	5,4 ± 0,6 ^{1,2}
Аммиак, ммоль/л	41,1 ± 2,1	124,6 ± 5,9 ¹	54,3 ± 2,5 ²	60,2 ± 3,5 ²	84,9 ± 3,1 ¹⁻⁴
Фенолы, мкмоль/л	60,5 ± 3,2	270,4 ± 8,1 ¹	94,8 ± 6,2 ^{1,2}	83,9 ± 5,7 ^{1,2}	136,9 ± 4,2 ¹⁻⁴
Ретенция БСФ, %	1,8 ± 0,3	9,6 ± 0,6 ¹	3,0 ± 0,5 ²	3,4 ± 0,2 ^{1,2}	6,3 ± 0,4 ¹⁻⁴
<i>Гомогенат печени</i>					
Диеновые конъюгаты, ЕД/мг липидов	0,21 ± 0,03	0,85 ± 0,04 ¹	0,27 ± 0,03 ²	0,33 ± 0,04 ²	0,46 ± 0,02 ¹⁻⁴
Основания Шиффа, ЕД/мг липидов	2,52 ± 0,09	4,96 ± 0,11 ¹	2,69 ± 0,13 ²	2,79 ± 0,12 ²	3,72 ± 0,09 ¹⁻⁴
МДА, нмоль/мг белка/мин					
аскорбатзависимый	0,24 ± 0,02	0,68 ± 0,02 ¹	0,26 ± 0,04 ²	0,29 ± 0,03 ²	0,51 ± 0,02 ¹⁻⁴
НАДФН-зависимый	0,47 ± 0,03	1,34 ± 0,03 ¹	0,49 ± 0,02 ²	0,55 ± 0,05 ²	0,71 ± 0,02 ¹⁻⁴
Восстановленный глутатион, нмоль/мг белка	5,2 ± 0,4	2,4 ± 0,3 ¹	4,0 ± 0,2 ^{1,2}	3,8 ± 0,4 ^{1,2}	3,8 ± 0,4 ^{1,2}
Глутатионпероксидаза, нмоль/мг белка/мин	320 ± 16	144 ± 13 ¹	284 ± 14 ²	232 ± 12 ^{1,2}	235 ± 10 ¹⁻³

Примечание. $p < 0,05$: по сравнению с показателем ¹ – интактных животных, ² – при введении парацетамола, ³ – при введении липидов пантов марала, ⁴ – при введении липидов торфа. Приведены средние данные 10 определений.

ПОЛ сопровождалось фосфолиполизом с повышением в крови активности фосфолипазы А в 2,4–2,8 раза (табл. 3, 4). В гепатоцитах фосфолипаза А функционирует в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме, пластинчатом комплексе Гольджи, лизосомах и катализирует образование детергентных лизофосфатидов.

При введении липидов пантов марала и липидов торфа с лечебной целью на фоне сформированной тяжелой токсической патологии улучшались метаболические и функциональные показатели печени. В дозе 10 мг/кг массы тела липиды торфа снижали в крови животных с интоксикацией изониазидом и парацетамолом содержание общего билирубина и активность ЩФ в 1,2–1,9 раза, содержание непрямого билирубина – в 2,1–3,2 раза, но эти маркеры свидетельствовали о сохраняющемся холестазае. Коэффициент глюкуронирования билирубина составлял 0,70–0,79. Активность аминотрансфераз в крови животных, получавших липиды в дозе 10 мг/кг массы тела, оставалась повышенной как при интоксикации изониазидом, так и парацетамолом. Липиды пантов марала и липиды торфа в дозах 30 и особенно 60 мг/кг массы тела оказывали значительно более выраженное гепатопротективное действие.

В дозе 30 мг/кг массы тела они изменяли в сторону нормы активность ферментов и содержание билирубина, хотя эти биохимические показатели значительно отличались от показателей, регистрируемых у интактных животных. В дозе 60 мг/кг массы тела липиды устраняли гиперферментемию и гипербилирубинемиию и до нормы (0,83) повышали коэффициент глюкуронирования билирубина (табл. 1, 2).

Для углубленного исследования гепатопротективного действия липиды вводили в дозе 60 мг/кг. Липиды пантов марала и липиды торфа в этой дозе нормализовали показатели цитолиза гепатоцитов (активность ГТП, КФ), фосфолиполиза (активность фосфолипазы А), антиоксической (содержание фенолов, аммиака, мочевины) и экскреторной (ретенция БСФ) функций печени, содержание в крови белка, глюкозы и общих липидов. Препараты липидов проявляли антиоксидантные свойства. В гомогенатах печени они уменьшали в 1,8–3,7 раза скорость продукции МДА, содержание диеновых конъюгатов и оснований Шиффа. Липиды, экстрагированные из пантов марала, также восстанавливали до нормы содержание

восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы (табл. 3, 4).

При введении эссенциале форте Н в дозе 80 мг/кг массы тела на фоне интоксикации изониазидом и парацетамолом достоверно меньше, чем под влиянием липидов пантов марала и липидов торфа в дозе 60 мг/кг массы тела, снижались активность аминотрансфераз, фосфатаз, ГТП, КФ, фосфолипазы А, содержание общего, прямого билирубина, аммиака, фенолов. Эссенциале форте Н умеренно стимулировал экскреторную функцию печени и оказывал более слабое по сравнению с эффектом липидов антиоксидантное действие. Под влиянием эссенциале форте Н в гомогенатах печени скорость продукции МДА, содержание диеновых конъюгатов и оснований Шиффа уменьшались в 1,3–2,2 раза, содержание восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы возрастали в 1,6–1,7 раза. Эссенциале форте Н не нормализовал ни один из изученных биохимических показателей, и его эффекты соответствовали действию липидов в дозе 10 мг/кг массы тела (см. табл. 1–4).

Заключение

Таким образом, при моделях острой токсической патологии печени, вызванной прооксидантами изониазидом и парацетамолом, липиды пантов марала и липиды торфа в дозе 60 мг/кг массы тела оказывают выраженное гепатопротективное действие. Их фармакологические эффекты превосходят действие гепатопротектора фосфолипидной природы эссенциале форте Н. В составе липидов терапевтическое действие оказывают полиеновые жирные кислоты ω -3, фосфолипиды, каротиноиды и β -ситостерин. Жирные кислоты ω -3, каротиноиды и β -ситостерин богаты ненасыщенными связями и в результате этого способны нейтрализовать свободные радикалы кислорода и гепатотоксинов и восстанавливать нормальный фосфолипидный спектр мембран гепатоцитов [10]. Они уменьшают проницаемость цитоплазматической мембраны и органоидов для выхода в кровь ферментов, локализованных в различных компартментах печеночной клетки; улучшают детоксикацию эндобиотиков и ксенобиотиков – глюкуронирование билирубина, включение аммиака в орнитиновый цикл синтеза мочевины, сульфатирование фенола; стимулируют экскрецию билирубина и синтетического красителя БСФ. Фосфолипиды, входящие в состав липидов пантов марала и торфа, а также фосфатидилхолин эссенциале форте Н замещают мембранные фосфолипиды, поврежденные свободными радикалами и электро-

фильными интермедиатами гепатотоксинов, и как структурные антиоксиданты препятствуют проникновению в мембрану этих токсических продуктов [12]. Большой гепатопротективный эффект новых препаратов липидов по сравнению с действием эссенциале форте Н обусловлен их значительным антиоксидантным влиянием и наличием противовоспалительных свойств [9].

Литература

1. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта // *Cons. med.* 2010. Т. 12, № 8. С. 72–76.
2. Венгеровский А.И., Мелентьева А.Н., Буркова В.Н. Гепатопротекторное и антиоксидантное действие экстракта солянки холмовой при парацетамоловом гепатите у крыс // *Хим.-фарм. журн.* 2010. Т. 44, № 3. С. 29–31.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 258 с.
4. Грищенко Е.Б., Щекина М.И. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении острых и хронических заболеваний печени // *Cons. med.* 2011. Т. 13, № 8. С. 38–41.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь, 1982. 336 с.
6. Удут В.В., Венгеровский А.И., Буркова В.Н. и др. Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на перекисное окисление липидов печени и содержание цитокинов в крови при экспериментальной патологии, вызванной изониазидом // *Эксперим. и клин. гастроэнтер.* 2012. № 6. С. 47–52.
7. Удут В.В., Венгеровский А.И., Кориунов Д.А., Каркищенко Н.Н. Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на биоэнергетику и перекисное окисление липидов печени при экспериментальной патологии, вызванной парацетамолом // *Биомедицина.* 2012. № 1. С. 120–127.
8. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 с.
9. Calder P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: new twists in an old tale // *Biochimie.* 2009. V. 91, № 6. P. 791–795.
10. Duthie G., Crozier A. Lipid-derived antioxidants // *Curr. Opin. Lipidol.* 2000. V. 11, № 1. P. 43–47.
11. Jaeschke H., Bajt M. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death // *Toxicol. Sci.* 2006. V. 89, № 1. P. 31–41.
12. Kris-Etherton R. Omega-3 fatty acids and hepatic disease // *Atheroscler. Thromb. Vase. Biol.* 2003. V. 23, № 2. P. 150–152.
13. Lee S., Chung L., Huang H. et al. Anti-tuberculosis drug-induced hepatitis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2010. V. 14, № 5. P. 622–626.
14. Moron A., Depierre J., Mammervik B. Levels of glutathione reductase and glutathione-S-transferase activities in rat lung and liver // *Biochim. biophys. acta.* 1979. V. 582, № 1. P. 67–78.
15. Saratikov A.S., Vengerovsky A.I. New natural hepatoprotective agents // *Russian J. Exp. Clin. Pharmacol.* 1997. V. 1, № 1. P. 7–10.

Поступила в редакцию 04.12.2012 г.

А.И. Яценков – аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Яценков Антон Игоревич, e-mail: 3n56@mail.ru

HEPATOPROTECTIVE ACTION OF POLAR LIPIDS OF MARAL ANTLERS AND PEAT IN EXPERIMENTAL LIVER DAMAGE CAUSED BY ISONIAZIDE AND PARACETAMOL

Yatsenkov A.I.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

In experimental liver pathology caused by isoniazide or paracetamol administration to albino rats lipids derived from maral antlers and peat decreased the blood activity of aminotransferases, γ -glutamyltranspeptidase, acid and alkaline phosphatases, phospholipase A, content of common bilirubin, activated the detoxication of bilirubin, ammonium and phenols, inhibited the liver formation of dienic conjugates, Schiff's bases, malonic dialdehyde, improve the reduced glutathione function. Maral antlers and peat lipids in effective doses 30 and 60 mg/kg had the more pronounced hepatoprotective and antioxidant action than lipids in dose 10 mg/kg and essentielle forte N.

KEY WORDS: liver, experimental pathology, isoniazide, paracetamol, polar lipids, maral antlers, peat, hepatoprotective, antioxidant action.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 80–85

References

1. Bakulin I.G., Sandler Yu.G. *Consilium medicum*, 2010, vol. 12, no. 8, pp. 72–76 (in Russian).
2. Vengerovsky A.I., Melentyeva A.N., Burkova V.N. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2010, vol. 44, no. 3, pp. 29–31 (in Russian).
3. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. *Lipid peroxidation in biological membranes*. Moscow, Nauka Publ., 1972. 258 p. (in Russian).
4. Grishchenko E.B., Shchekina M.I. *Consilium medicum*, 2011, vol. 13, no. 8, pp. 38–41 (in Russian).
5. Kolb V.G., Kamyshnikov V.S. *Handbook of Clinical Chemistry*. Minsk, Belarus Publ., 1982. 363 p. (in Russian).
6. Udut V.V., Vengerovsky A.I., Burkova V.N. et al. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2012, no. 6, pp. 47–52 (in Russian).
7. Udut V.V., Vengerovsky A.I., Korshunov D.A., Karkishchenko N.N. *Biomedicine*, 2012, no. 1, pp. 120–127 (in Russian).
8. Khafizyanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. *Mathematical Statistics in Experimental Pharmacology*. Kazan, Meditsina Publ., 2006. 374 p. (in Russian).
9. Calder P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: new twists in an old tale. *Biochimie*, 2009, vol. 91, no. 6, pp. 791–795.
10. Duthie G., Crozier A. Lipid-derived antioxidants. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2000, vol. 11, no. 1, pp. 43–47.
11. Jaeschke H., Bajt M. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. *Toxicol. Sci.*, 2006, vol. 89, no. 1, pp. 31–41.
12. Kris-Etherton R. Omega-3 fatty acids and hepatic disease. *Atheroscler. Thromb. Vase. Biol.*, 2003, vol. 23, no. 2, pp. 150–152.
13. Lee S., Chung L., Huang H. et al. Anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2010, vol. 14, no. 5, pp. 622–626.
14. Moron A., Depierre J., Mannervik B. Levels of glutathione reductase and glutathione-S-transferase activities in rat lung and liver. *Biochim. biophys. acta.*, 1979, vol. 582, no. 1, pp. 67–78.
15. Saratikov A.S., Vengerovsky A.I. New natural hepatoprotective agents. *Russian J. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1997, vol. 1, no. 1, pp. 7–10.

Yatsenkov A.I., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ Yatsenkov A.I., e-mail: 3n56@mail.ru