

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

УДК 615.244+626.36-002-009

*А. П. Левицкий, д. биол. н.,
С. А. Демьяненко, к. мед. н.,
И. А. Селиванская, к. тех. н.,
В. А. Сачура, А. П. Графов*

ГУ "Институт стоматологии НАМН Украины"
ООО «Айсблик»

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА КСЕНОН–КАТОМАСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЗЫ

При моделировании токсического гепатита у крыс с помощью четыреххлористого углерода показано гепатопротекторное действие препарата ксенон–катомас, начиная с дозы 0,8 мл/кг, достигая максимума (нормализация уровня маркеров гепатита) с дозы 3,2 мл/кг.

Ключевые слова: гепатит, ксенон–катомас, гепатопротектор.

*А. П. Левицкий, С. О. Дем'яненко,
І. О. Селіванська, В. О. Сачура, О. П. Графов*

ДУ «Інститут стоматології АМН України»
ТОВ «Айсблик»

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ КСЕНОН–КАТОМАСУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДОЗИ

При моделюванні токсичного гепатиту у щурів за допомогою чотирьоххлористого вуглецю показана гепатопротекторна дія препарату ксенон–катомас, починаючи з дози 0,8 мл/кг, досягаючи максимуму (нормалізація рівня маркерів гепатиту) з дози 3,2 мл/кг.

Ключові слова: гепатит, ксенон–катомас, гепатопротектор.

*A. P. Levitskiy, S. A. Demyanenko, I. A. Selivanskaya,
V. A. Sachura, A. P. Graphov*

SE "The Institute of Dentistry of the AMS of Ukraine"
"Aisblik", Ltd.

HEPATOPROTEKTOR PROPERTIES OF XENON–KATOMAS DEPENDING ON DOSE

With the simulation of toxic hepatitis in rats with the aid of carbon tetrachloride is shown the hepatoprotector action of preparation xenon–katomas, beginning from the dose of 0,8 ml/kg, reaching maximum (normalization of the level of the markers of hepatitis) from the dose of 3,2 ml/kg.

Key words: hepatitis, xenon–katomas, hepatoprotector.

Катомас (масляный раствор β-каротина и витамина Е) нашел свое применение в стоматологии в качестве противоязвенного средства [1].

В предыдущей работе [2] было показано, что ксенон–катомас, представляющий раствор инертного газа ксенона ($s_2\text{Xe}$) в Катомасе, обладает гепатопротекторным действием при моделировании токсического гепатита у крыс. Катомас и сам обладает гепа-

топротекторным действием за счет содержания β-каротина и α-токоферола [3].

Введение в состав катомаса ксенона существенно увеличивает гепатопротекторные свойства последнего. К сожалению, в предыдущей работе была использована лишь одна дозировка препарата.

Цель настоящего исследования. Изучение зависимости «доза–эффект» при экспериментальной терапии ксенон–катомасом токсического гепатита.

Материалы и методы исследования. Исследования зависимости «доза–эффект» были проведены на 48 белых крысах линии Вистар (самцы в возрасте 11 мес., живой массой 302 ± 13 г), разделенных на шесть групп. I группу составили интактные крысы (контроль). II–VI группы крыс с токсическим гепатитом, который вызывали однократным внутрибрюшинным введением 50 %-ного масляного раствора четыреххлористого углерода (CCl_4) в дозе 3,5 мл/кг живой массы. Крысы III, IV, V, VI групп получали ксенон–катомас в следующих дозах соответственно 0,8; 1,6; 3,2; 6,4 мл/кг живой массы. Введение препарата осуществлялось с помощью орального зонда 1 раз в сутки на первый и второй дни опыта. Эвтаназию животных осуществляли на третий день под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Получали сыворотку крови, выделяли печень, которые хранили до исследования при минус 30 °С.

В гомогенате печени определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) [4], активности эластазы, каталазы и щелочной фосфатазы (ЩФ) [4].

В сыворотке крови определяли концентрацию билирубина [5], МДА, активность эластазы, каталазы, ЩФ, аланинтрансаминазы (АЛТ) [5], аспартаттрансаминазы (АСТ) [5].

По соотношению активностей каталазы и концентрация МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [4].

Результаты исследований и их обсуждение. В табл. 1 представлены ориентировочные результаты определения влияния препарата ксенон–катомас на выживаемость крыс с токсическим гепатитом. Как видно из этих данных, через 3 дня после введения CCl_4 50 % крыс погибает.

Доза в 0,8 мл/кг мало влияет на этот показатель, доза в 1,6 мл/кг снижает смертность животных вдвое. Более высокая доза полностью защищает животных от гибели после введения CCl_4 . На рис 1 и 2 показано как влияет доза препарата на уровень маркеров воспаления в ткани печени: содержание МДА и активность эластазы.

Как видно из рис. 1, при гепатите наблюдается резкое увеличение уровня МДА (более чем в 2 раза). Действие препарата на этот показатель сказывается с дозы 1,6 мл/кг (однако, $p > 0,05$). Достоверное снижение этого маркера воспаления наблюдается лишь при высоких дозах ксенон–катомаса, однако полной нормализации его не происходит (возможно, из-за краткосрочности опыта).

Таблица 1

Влияние разных доз ксенон–катомаса на выживаемость крыс с токсическим гепатитом

Группы	Число крыс (исходные)	Число выживших крыс	% выживаемости
Интактные (контроль)	7	7	100
Гепатит	10	5	50
Гепатит+препарат 0,8 мл/кг	9	5	55,5
Гепатит+препарат 1,6 л/кг	8	6	75
Гепатит+препарат 3,2 мл/кг	7	7	100
Гепатит+препарат 6,4 мл/кг	7	7	100

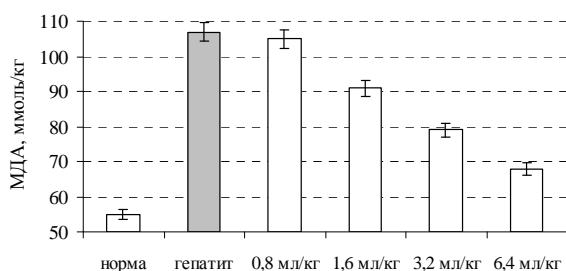


Рис. 1. Влияние дозы ксенон–катомаса на содержание МДА в печени крыс с гепатитом

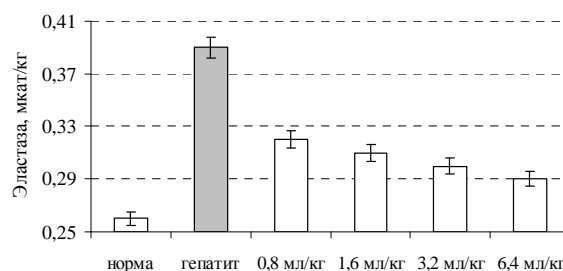


Рис. 2. Влияние дозы ксенон–катомаса на уровень эластазы в печени крыс с гепатитом

Второй маркер воспаления – активность эластазы – также возрастает при гепатите и достоверно снижается при введении ксенон–катомаса в зависимости от дозы препарата (рис. 2).

В таблице 2 представлены результаты определения в ткани печени крыс с гепатитом активностей

ЩФ и каталазы. Первый из этих ферментов отражает состояние желчевыделительной системы, и повышение его уровня свидетельствует о холестазах [6]. Второй фермент – каталаза – является представителем антиоксидантной системы.

Таблица 2

Влияние разных доз ксенон –катомаса на активность ЩФ и каталазы в печени крыс с токсическим гепатитом

№ группы	Группы	ЩФ, мкат/кг	Каталаза, мкат/кг
1	Интактные (контроль)	2,66 ± 0,33	6,51 ± 0,11
2	Гепатит	7,36 ± 0,70 p<0,001	6,38 ± 0,03 p>0,05
3	Гепатит+препарат 0,8 мл/кг	7,24 ± 0,84 p<0,001 p ₁ >0,7	7,09 ± 0,14 p<0,05 p ₁ <0,001
4	Гепатит+препарат 1,6 мл/кг	7,63 ± 0,84 p<0,001 p ₁ >0,5	6,68 ± 0,08 p>0,05 p ₁ <0,05
5	Гепатит+препарат 3,2 мл/кг	6,88 ± 1,12 p<0,01 p ₁ >0,3	6,65 ± 0,11 p>0,3 p ₁ <0,05
6	Гепатит+ препарат 6,4 мл/кг	5,88 ± 0,74 p<0,01 p ₁ >0,05	6,59 ± 0,09 p>0,3 p ₁ <0,05

Примечание p – показатель достоверности различий с группой «контроль»;
p₁ – показатель достоверности различий с группой «гепатит»

Как видно из представленных данных при гепатите резко (почти в 3 раза) увеличена активность ЩФ в печени, что свидетельствует о значительном холестазах.

Введение ксенон–катомаса мало сказывается на этом показателе, хотя определенная тенденция к его снижению прослеживается (правда, лишь при введе-

нии больших доз).

Что же касается активности каталазы, то ее уровень при гепатите снижается (однако, p>0,05). Введение ксенон–катомаса во всех случаях повышает активность каталазы, причем, в большей степени – самая малая доза.

На рис. 3 представлены результаты определения влияния разных доз ксенон-катомаса на активность в сыворотке крови фермента АЛТ, являющегося печеночным маркером, отражающим степень цитолиза гепатоцитов. Из этих данных видно, что при гепатите активность АЛТ возрастает в 4 раза. Введение препарата, независимо от дозы, снижает активность АЛТ (однако, из-

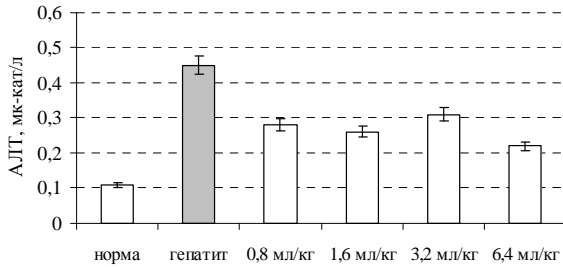


Рис. 3. Влияние дозы ксенон-катомаса на активность АЛТ в сыворотке крови крыс с гепатитом

Введение ксенон-катомаса снижает его уровень дозависимо, однако достоверное снижение наблюдается лишь при высоких дозах препарата. Учитывая, что билирубин является маркером не столько гепатолиза, сколько холестаза, можно считать, что это согласуется с установленными нами данными о слабом влиянии ксенон-катомаса на холестатические явления в печени.

Важнейшим показателем не только печеночной, но и общесоматической патологии является активность в сыворотке эластазы [3]. Как видно из рис. 5, при токсическом гепатите активность эластазы в сыворотке возрастает в 1,5 раза ($p < 0,001$). Уже малая доза препарата (0,8 мг/кг) достоверно снижает эту активность, а большая доза (6,4 мл/кг) практически возвращает ее к норме.

за больших индивидуальных колебаний $p > 0,05$).

На рис. 4 представлены результаты определения в сыворотке концентрации билирубина, являющегося также маркером печеночной патологии. Как видно из этих данных, уровень билирубина в сыворотке увеличивается при гепатите почти в три раза.

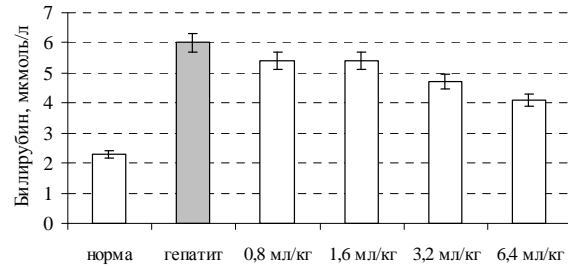


Рис. 4. Влияние дозы ксенон-катомаса на содержание билирубина в сыворотке крови крыс с гепатитом

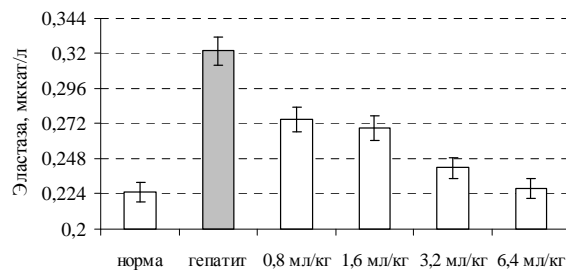


Рис. 5. Влияние дозы ксенон-катомаса на активность эластазы сыворотки крови крыс с гепатитом.

В табл. 3 представлены результаты определения в сыворотке крови активности еще трех ферментов: АСТ, ЩФ и каталазы.

Таблица 3

Влияние разных доз ксенон-катомаса на активность АСТ, ЩФ, каталазы в сыворотке крови крыс с токсическим гепатитом

№ группы	Группы	АСТ, мк-кат/л	ЩФ, мк-кат/л	Каталаза, мкат/л
1	Интактные (контроль)	0,58 ± 0,06	1,28 ± 0,29	0,44 ± 0,01
2	Гепатит	0,80 ± 0,10 $p > 0,05$	2,13 ± 0,16 $p < 0,05$	0,40 ± 0,01 $p < 0,05$
3	Гепатит+препарат 0,8 мл/кг	0,70 ± 0,06 $p > 0,05$ $p_1 > 0,1$	2,13 ± 0,20 $p < 0,05$ $p_1 = 1$	0,43 ± 0,01 $p > 0,7$ $p_1 < 0,05$
4	Гепатит+препарат 1,6 мл/кг	0,83 ± 0,18 $p > 0,05$ $p_1 > 0,5$	3,26 ± 0,66 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,46 ± 0,01 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$
5	Гепатит+препарат 3,2 мл/кг	0,73 ± 0,09 $p > 0,05$ $p_1 > 0,7$	3,47 ± 0,38 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	0,47 ± 0,01 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
6	Гепатит+ препарат 6,4 мл/кг	0,61 ± 0,15 $p > 0,7$ $p_1 > 0,7$	3,87 ± 0,60 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	0,46 ± 0,01 $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$

Примечание p – показатель достоверности различий с группой «контроль»;
 p_1 – показатель достоверности различий с группой «гепатит»

Как видно из данных, представленных в табл. 3, активность АСТ не выражает в такой степени, как АЛТ, состояние печени, поскольку все ее изменения

незначительны и недостоверны. Активность ЩФ при гепатите достоверно возрастает, что подтверждает наличие холестаза при этой форме гепатита. Введение

ксенон–катомаса не только не снижает уровень в сыворотке ЩФ, но при больших дозах даже проявляет четкую тенденцию к его повышению, что может свидетельствовать об усугублении холестатических явлений, развивающихся при гепатите.

Напротив, активность каталазы в сыворотке крови крыс с гепатитом снижается, а введение препарата восстанавливает ее активность, уже начиная с минимальной дозы.

Наиболее четкое состояние противоборствующих систем, антиоксидантной и прооксидантной, отображает индекс АПИ [4]. На рис. 6 приведены результаты определения этого индекса в печени крыс с токсическим гепатитом и получавших ксенон–катомас. Из рисунка четко видна зависимость доза–эффект в восстановлении этого показателя, что еще раз свидетельствует о лечебном действии препарата ксенон–катомас при токсическом гепатите.

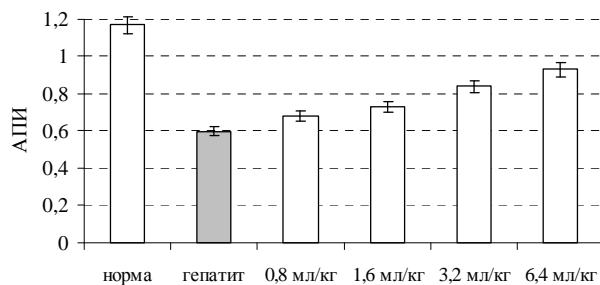


Рис. 6. Влияние дозы ксенон–катомаса на индекс АПИ печени крыс с токсическим гепатитом

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что лечебные эффекты ксенон–катомаса при экспериментальном токсическом гепатите у крыс проявляются уже с дозы 0,8 мл/кг и последовательно увеличиваются с ростом дозы до 6,4 мл/кг.

К сожалению, с увеличением дозы препарата начинают проявляться его холестатические эффекты, что необходимо будет учитывать при клиническом применении ксенон–катомаса.

Список литературы

1. Скиба В. Я. Патогенетичні принципи терапії ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки ротової порожнини: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / В. Я. Скиба. – Київ, 1996. – 48 с.
2. Гепатопротекторные свойства ксенон–катомаса / А. П. Левицкий, А. П. Графов, С. А. Демьяненко [и др.] // Вісник стоматології. – 2010. – № 4. – С. 2–5.
3. Демьяненко С. А. Гепатопротекторні свойства катомаса / С. А. Демьяненко // Вісник стоматології. – 2010. – № 3 (72). – С. 12–14.
4. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендації / А. П. Левицкий, О. В. Денга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.
5. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / Горячковский А. М. – [3-е изд.]. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.
6. Ковальчук Л. Я. Лужна фосфатаза у хворих з обтураційною жовтяницею / Л. Я. Ковальчук, В. І. Максимлюк, І. І. Смачило // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 45–46.

Поступила 12.05.11

УДК 616.314-002-085.242-085.31:547.953.2:615.038

О. В. Денга, д. мед. н., В. В. Витт, д. мед. н., Л. Б. Цевух, к. мед. н., Н. Ф. Коновалов, к. мед. н.

ГУ «Институт стоматологии АМН Украины»
Одесский Национальный медицинский университет

ЗАКОНОМЕРНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В КОСТНОЙ ТКАНИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ОСТЕОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

У 50 крыс в возрасте 3-х дней, которые были распределены на 5 групп наблюдения, было проведено исследование влияния остеотропных препаратов – остеомага, цинктерала и гидроксиапатита на морфологию костной ткани челюстей при экспериментальном кариесе в течение 1 месяца. Установлено, что наиболее качественно процессы регенерации развиваются при введении в лунку остеомага и цинктерала, что проявляется полной регенерацией костных пластинок на всём протяжении повреждённой костной ткани.

Ключевые слова: крысы, экспериментальный кариес, остеомаг, цинктерал, гидроксиапатит, костная ткань, регенерация.

О. В. Денга, В. В. Витт, Л. Б. Цевух, М. Ф. Коновалов

ДУ «Институт стоматології АМН України»
Одеський національний медичний університет

ЗАКОНОМІРНОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ ОСТЕОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ

У 50 щурів у віці 3 днів, які були розподілені на 5 груп спостереження, було проведено дослідження впливу остеотропних препаратів - остеомагу, цинктералу та гідроксиапатиту на морфологію кісткової тканини щелеп при експериментальному карієсі протягом 1 місяця. Встановлено, що найбільш якісно процеси регенерації розвиваються при введенні у лунку остеомагу і цинктералу, що проявляється повною регенерацією кісткових пластинок на всьому протязі ушкодженої кісткової тканини.

Ключові слова: щури, експериментальний карієс, остеомаг, цинктерал, гідроксиапатит, кісткова тканина, регенерація.

О. V. Denga, V. V. Vitt, L. B. Zevuh, N. F. Konovalov

SU «The Institute of the Dentistry of the AMS of Ukraine»
Odessa State Medical University

LAW-GOVERNED NATURES OF MORPHOLOGICAL PROCESSES IN EXPERIMENTAL ANIMALS BONE TISSUE UNDER THE INFLUENCE OF DIFFERENT BONE-AFFINITIVE MEDICINES

On 50 rats 3 days age, which was differentiated into 5 observation groups, the investigation of influence of bone affinitive medicines-osteomag, zinkteral and hydroxyapatite on the jaws bone tissue in experimental decay conditions during 1 month was conducted. It was established, that in leading into the alveola osteomag and zinkteral, regeneration processes develops the most qualitatively, what is manifesting in bone laminae complete regeneration over the whole length of damaged bone tissue.