



пригнічуючого впливу антиконвульсанту відносно активуючої структури мозку (ретикюлярної формації) та посиленню гальмівного впливу РФ на ДГ та ДММ.

Новий комбінований препарат «Карбатрил» підвищує ефективність протисудомної фармакотерапії і може використовуватись при лікуванні епілепсії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Древаль О. Патогенетическое обоснование нейропротективной профилактики нейрогенного болевого синдрома / О. Древаль, М. Рябыкин // Боль. – 2005. – №1 (6). – С. 54–57.
2. Naseer M.I. Maternal epileptic seizure induced by Pentylene-tetrazol: Apoptotic neurodegeneration and decreased GABAB1 receptor expression in prenatal rat brain / M.I. Naseer; L. Shupeng, M.O. Kim // Mol. Brain. – 2009. – №2 (1). – P. 20.
3. Литовченко Т.А. Применение препаратов нейрометаболического действия в комплексном лечении при эпилепсии / Т.А. Литовченко // Архив психиатрии. – 2001. – №3 (26). – С. 52–54.
4. Capasso A. The involvement of prostaglandins and nitric oxide in the development of brain excitability: a relationship study / A. Capasso // Curr Med. Chem. – 2008. – №15 (24). – P. 2518–2526.
5. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Ю.М. Колесник [и др.]. – Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2009. – 262 с.
6. Кульчицкий О.К. Процессы перекисидации липидов в стенке аорты крыс разного возраста / Кульчицкий О.К., Потапенко Р.И., Новикова С.Н., Нижанковская О.В. // Пробл. старения и долголетия. – 2004. – Т. 13, №4. – С. 502–509.
7. Антиоксидантна система захисту організму (огляд літератури) / І.Ф. Беленічев, Ю.І. Губський, С.Л. Левицький [та ін.] // Со-временные пробл. токсикологии. – 2002. – №3. – С. 24–31.
8. Доклінічне вивчення специфічної активності потенціальних протисудомних препаратів: [Методичні рекомендації] / під ред. акад. Головенко М.А., проф. Л.О. Громова – К.: ДФЦ МОЗ України, 2003. – 46 с.
9. Бородин Ю.С. Электроэнцефалографический анализ влияния некоторых нейротропных средств на системы внутри-центральной регуляции и отношения между ними: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакология» / Ю.С. Бородин. – Л., 1967. – 38 с.
10. Крауз В.А. Сравнительная характеристика действия ряда центральных М- и Н- холиномиметиков на различные структуры и системы головного мозга: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 «Фармакология» / В.А. Крауз – Л., 1969. – 210 с.
11. Мамчур В.И. Нейрофизиологический анализ механизмов общего обезболивания и экспериментальное обоснование повышения его эффективности: дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.03.05. «Фармакология» / В.И. Мамчур – Л., 1988. – 385 с.
12. Волошин М.Я. Электрофизиологические методы исследования головного мозга в эксперименте / М.Я. Волошин. – К.: Наук. думка, 1987. – 192 с.
13. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [методичні рекомендації] / О.В. Стефанов – К.: Авіцена, 2002. – 527 с.
14. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робіт із ними / [Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайретдінова Г.А.]. – К., 2002. – 155 с.

УДК: 615.31:547.792]+615.015.25]:616.36-02:615.212.065

К.А. Посохова, А.С. Вольська, І.А. Демчук

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ Й АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ЇЇ УРАЖЕННІ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: гепатит, парацетамол, тіотриазолін, ацетилцистеїн, печінка, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система.

Ключевые слова: гепатит, парацетамол, тиотриазолин, ацетилцистеин, печень, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Key words: hepatitis, paracetamol, thiotriazolin, acetylcysteine, liver, lipid peroxidation, antioxidant system.

Вивчено патогенетичні ланки ураження печінки при гострому парацетамоловому отруєнні. Встановлено, що тіотриазолін виявляє більшу гепатопротекторну активність, порівняно з ацетилцистеїном, що підтверджується суттєвішим зменшенням рівнів маркерних ферментів цитолізу й холестаза, продуктів перекисного окислення мембранних ліпідів, нормалізацією активності антиоксидантної системи й відновленням енергозабезпечуючих процесів мітохондрій у печінці.

Изучены патогенетические звенья поражения печени при остром парацетамоловом отравлении. Установлено, что гепатопротекторная активность тиотриазолина выше, по сравнению с ацетилцистеином, что подтверждается более выраженным уменьшением уровней маркерных ферментов цитолиза и холестаза, продуктов перекисного окисления мембранных липидов, нормализацией активности антиоксидантной системы и восстановлением энергообеспечивающих процессов митохондрий в печени.

Pathogenesis of paracetamol acute liver poisoning was studied. It was revealed that thiotriazolin had more potent hepatoprotective activity in comparison with acetylcysteine, it was proved by decreasing of cholestasis marker enzymes and cytolysis levels, lipid peroxidation, normalization of antioxidative system's indices and improvement of cellular respiration in mitochondrias.

Одним із популярних медикаментозних середників в Україні й світі є парацетамол (ПА) (ацетамінофен), який рутинно вважається найбільш безпечним серед

обширної групи засобів з анальгетичною/антипіретичною дією [9]. Разом з тим, відомо, що передозування, а також застосування його на фоні провокуючих чинників (гострі й

**Показники системи прооксиданти/антиоксиданти й активності ферментів мітохондрій у печінці тварин при гострому парацетамоловому отруєнні за умов корекції тіотриазоліном й ацетилцистеїном (M±m, n=6)**

Показник	Група тварин			
	1 (контрольна група)	2 (ПА)	3 (ПА+ аце-тилцистеїн)	4 (ПА+тіотри-азолін)
СОД, ум. од./кг	3,32±0,164	1,98±0,097*	2,43±0,059**	2,53±0,069**, #
КАТ, мкат/кг	9,76±0,045	6,57±0,167*	7,57±0,086**	7,77±0,027**, #
ВГ, ммоль/кг	4,17±0,1	2,34±0,03*	2,98±0,064**	3,12±0,065**, #
ГПЛ, 10 ³ ум. од./кг	4,9±0,094	8,76±0,18*	7,3±0,23**	7,02±0,26**, #
ТБК-АП, мкмоль/кг	1,74±0,042	3,2±0,044*	2,44±0,033**	2,29±0,038**, #

Примітки: зміни достовірні: * – порівняно з показниками тварин контрольної групи; ** – порівняно з контрольною патологією; # – порівняно з показниками групи тварин, які отримували ПА й ацетилцистеїн.

хронічні ураження печінки, низький вміст білка в раціоні, алкоголізм тощо) може викликати некротичні зміни в клітинах печінки з наступним розвитком печінкової недостатності.

В основі розвитку гепатотоксичної дії ПА лежить активація монооксигеназ ендоплазматичного ретикулу тварини й процесів ліпідної пероксидації, що супроводжується пригніченням другої фази біотрансформації ПА з накопиченням високореактивних метаболітів, що ініціюють пошкодження печінки [13]. Як антидот при отруєнні ПА використовують попередник біосинтезу глутатіону (*N*-ацетилцистеїн) [12]. Але можливості його використання з профілактичною метою обмежені внаслідок наявності побічної дії, зокрема здатності провокувати виникнення алергічних реакцій, бронхоспазму. Це вимагає пошуку засобів з поліфункціональними властивостями, здатних запобігати утворенню реактивних метаболітів, сприяти глутатіонзалежній кон'югації ПА і, відповідно, активно впливати на патогенез ураження печінки ПА. Одним із таких медикаментозних середників є тіотриазолін, який характеризується виразними антиоксидантними властивостями, що доведено в експерименті й клініці [7]. Засвідчено його мембраностабілізуючий, протизапальний, протиішемічний, репаративний та імунomodуючий впливи [2].

МЕТА РОБОТИ

Встановлення можливості попередження гепатотоксичної дії парацетамолу за допомогою тіотриазоліну. Препаратом порівняння обрано ацетилцистеїн.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на білих нелінійних щурах-самцях масою 170–200 г, яких утримували за стандартних умов харчового, температурного й світлового режимів виварію. Піддослідних тварин розподілено на групи (n=6): 1 – інтактні, 2 – тварини, яким внутрішньошлунково вводили ПА (1250 мг/кг, що становило ½ LD50, у вигляді суспензії у 2% розчині крохмального гелю, протягом 2 діб) [Стефанов, 2001]; 3 – щури, яким вводили ацетилцистеїн (внутрішньоочеревинно, 150 мг/кг, 2 доби), 4 – тварини, яким вводили тіотриазолін (внутрішньоочеревинно, 100 мг/кг, 2 доби). Через 48 год після моделювання патології щурів виводили з експерименту в умовах тіопентал-натрієвого наркозу. У сироватці крові визначали активність лужної фосфатази, АлАТ, АсАТ (за стандартними наборами ООО НПП «Філісит діагностика», Україна); у гомогенатах тканини печінки – вміст гідроперексидів ліпідів (ГПЛ) [3], ТБК-активних

продуктів (ТБП) [1], активність супероксиддисмутази (СОД) [8], каталази (КАТ) [5], вміст відновленого глутатіону (ВГ) [10], активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) [4] і цитохромоксидази (ЦХО) [6].

Дослідження проводили відповідно принципам Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [11]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерія Стьюдента, за допомогою програми Excell.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що на фоні введення ПА у гомогенатах печінки відбувалась активація процесів пероксидного окислення ліпідів, що підтверджувалось зростанням вмісту гідроперексидів ліпідів на 79% і ТБК-активних продуктів (ТБП) на 84% (табл. 1). Спостерігалось пригнічення антиоксидантного захисту: зниження активності супероксиддисмутази (СОД) на 41%, каталази (КАТ) – на 33% і вмісту відновленого глутатіону (ВГ) – на 44%. Відомо, що при активації процесів переокислення мембранних ліпідів знижується енергозабезпечення клітин внаслідок пошкодження мітохондрій. У досліді у тварин цієї групи виявлено порушення функціонування електронотранспортного ланцюга мітохондрій у печінці, про що свідчило зменшення активності ЦХО на 29% і СДГ – на 26%.

На фоні введення тіотриазоліну відзначено зменшення вмісту ГПЛ і ТБП (на 20% і 29%), зростання активності СОД (на 28%) і КАТ (на 19%), СДГ (на 9%) і ЦХО (на 17%) і вмісту ВГ (на 33%) відносно 2 групи. При застосуванні ацетилцистеїну зареєстровано зменшення вмісту ГПЛ і ТБП (на 17% і 24%), зростання активності СОД (на 22%) і КАТ (на 16%), мітохондріальних СДГ (на 6%) і ЦХО (на 13%) і вмісту ВГ (на 27%) у печінці.

З наведених у таблиці 1 даних видно, що при гострому парацетамоловому ураженні печінки застосування тіотриазоліну дає достовірно кращий позитивний ефект щодо динаміки досліджуваних показників, порівняно з ацетилцистеїном. Зокрема, на фоні застосування тіотриазоліну у печінці зареєстровано зменшення вмісту ГПЛ і ТБП (на 11% і 9%), зростання активності СОД (на 10%) і КАТ (на 4%), мітохондріальних СДГ (на 4%) і ЦХО (на 9%) і вмісту ВГ (на 8%), порівняно з групою тварин, де застосовували ацетилцистеїн.

Отримані результати підтверджуються даними вивчення активності ферментів, що є маркерами синдромів цитолізу



й холестази. Як видно з представлених на *рис. 1* даних, активність АлАТ, АсАТ і ЛФ при ураженні ПА була на 39, 41 і 109% вища, ніж у контрольній групі тварин. АлАТ, АсАТ, ЛФ були нижчі при застосуванні парацетамолу з тіотриазоліном (на 18, 15, 25% відповідно), порівняно з аналогічним процесом без застосування останнього (на 14, 13 і 19% відповідно). При цьому, ступінь зниження активності зазначених ферментів був достовірно більшим у групі тварин, що отримували тіотриазолін.

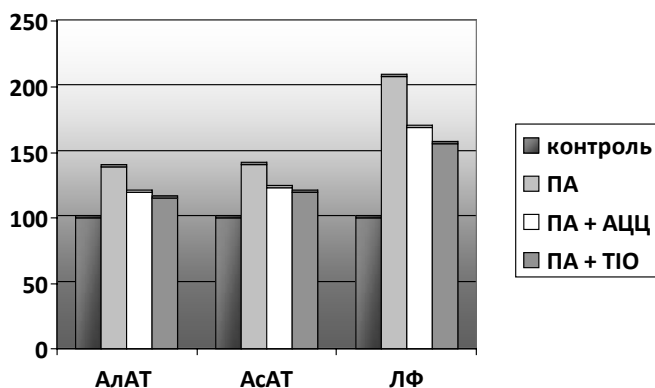


Рис. 1. Біохімічні показники сироватки крові при гострому парацетамоловому отруєнні за умов корекції тіотриазоліном й ацетилцистеїном ($M \pm m$).

ВИСНОВКИ

1. Під впливом парацетамолу (внутрішньошлункове введення у дозі 1250 мг/кг, двічі з проміжком у 24 год) розвивається гостре ураження печінки, що підтверджується зростанням інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів зі зменшенням активності супероксиддисмутази, каталази і вмісту відновленого глутатіону, порушенням функціонування мітохондріального ланцюга транспорту електронів у печінці, що супроводжується наростанням активності у сироватці крові маркерних ферментів цитолізу й холестази – АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази.

2. Тіотриазолін, порівняно з ацетилцистеїном, при гострому ураженні печінки парацетамолом виявляє вищу гепатопротекторну активність, що підтверджується достовірною різницею між цими групами тварин щодо здатності зменшувати прояви цитолізу й холестази, відновлювати показники

систем прооксиданти/антиоксиданти й мітохондріального транспорту електронів у печінці.

Перспективи подальших досліджень. Встановлення позитивного впливу тіотриазоліну на стан печінки при гострому парацетамоловому отруєнні є основою для подальшого поглибленого вивчення його властивостей при цій патології з метою розширення показань для клінічного застосування препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишук // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С. 41–43.
2. Беленічев І.Ф. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення / Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. // Ліки. – 2002. – №1. – С. 25–30.
3. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С. 33–35.
4. Ещенко Н.Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н.Д. Ещенко, Г.Г. Вольский // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207–210.
5. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.
6. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий / Р.С. Кривченкова // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 47–49.
7. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / [Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др.] – Запорожье, 2005. – 146 с.
8. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – №11. – С. 678–681.
9. Chan T.Y.K., Chan A.E.W., Ho C.S., Critchley J.A. // Hum. and Exp. Toxicol. – 1995. – V. 14, №12. – P. 187–189.
10. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – №82. – P. 70–77.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – №123. – P. 52.
12. Prescott L.F. Cysteamine, methionine and penicillamine in the treatment of paracetamol poisoning / Prescott L.F., Sutherland G.R., Park J. et al. // Lancet. – 1976. – №2. – P. 111.
13. Prescott L.F. Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management / Prescott L.F. et al. // Drugs. – 1983. – Vol. 25. – P. 290–314.