

УДК 615.212 – 06:616.36 – 099 – 085.225.2/.272.4] – 092.9

К.А. ПОСОХОВА, А.С. ВОЛЬСЬКА

*Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського*

## ПРОФІЛАКТИКА ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПАРАЦЕТАМОЛУ ЗА ДОПОМОГОЮ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ

*Вивчено патогенетичні ланки ураження печінки при гострому парацетамоловому отруєнні. Встановлена вища гепатопротекторна активність тіотриазоліну порівняно з ацетилцистеїном, що підтверджується більш суттєвим зменшенням рівнів маркерних ферментів цитолізу та холестази, продуктів пероксидного окиснення мембранних ліпідів, нормалізацією активності антиоксидантної системи та відновленням енергозабезпечувальних процесів мітохондрій у печінці.*

*Ключові слова:* печінка, парацетамол, тіотриазолін, ацетилцистеїн.

### ВСТУП

Необґрунтоване, а часто і безконтрольне використання медикаментозних середників – один з основних чинників, що спричиняють екзогенні інтоксикації [2, 3, 9]. Оскільки основним органом, що нейтралізує токсичні сполуки в організмі людини, є печінка, то проблема її ураження медикаментами набуває особливої актуальності [5, 6, 8]. Парацетамол (ПАР) є одним із широко уживаних медикаментозних середників в Україні та світі. Довший час він вважався найбільш безпечним засобом серед групи анальгетиків/антипіретиків [16, 17]. Разом з тим, тільки у США за рік реєструється більше 3000 госпіталізацій з приводу інтоксикації ПАР, з яких понад 100 закінчується летально внаслідок розвитку печінкової недостатності [3, 14, 21].

Як антидот при гострому отруєнні ПАР використовують попередник біосинтезу глутатіону *N*-ацетилцистеїн, однак його застосування обмежується наявністю побічної дії, зокрема здатністю провокувати алергічні реакції, бронхоспазм [13]. Це вимагає пошуку засобів, які здатні запобігати утворенню реактивних метаболітів ПАР, сприяти його глутатіонзалежній кон'югації та проявляти антиоксидантну активність і, відповідно, активно впливати на патогенез ураження печінки ПАР [2, 5]. Перспективним у цьому плані є вивчення вітчизняного препарату тіотриазоліну, який містить сульфгідрильні групи і проявляє полівалентну фармакологічну активність (протизапальну, імуномодулюючу, антиоксидантну, фібринолі-

тичну, кардіопротекторну, гіпотензивну, гепатозахисну, мембраностабілізуючу) [12].

Мета даного дослідження – порівняння можливостей попередження гепатотоксичної дії парацетамолу за допомогою тіотриазоліну та ацетилцистеїну в експерименті.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 170-200 г, яких утримували за стандартних умов харчового, температурного та світлового режимів виварію. Тварин було поділено на такі групи (n=6): 1 – інтактні, 2 – тварини, яким вводили внутрішньоплунково ПАР (1250 мг/кг, двічі, 1 раз на добу) [4]; 3 і 4 – тварини, яким, окрім ПАР, паралельно з його першою ін'єкцією розпочинали введення (внутрішньоочеревинно, 1 раз на добу, 7 діб) відповідно ацетилцистеїну (АЦЦ, 150 мг/кг) та тіотриазоліну (ТІО, 100 мг/кг). Через добу після останнього застосування препаратів тварин декапітували під тіопенталовим наркозом, дотримуючись принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин. Досліджували сироватку крові та тканину печінки. Визначали: активність АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази (ЛФ), рівень загального білірубіну, використовуючи стандартні набори ООО НПП «Філісит діагностика», Україна; вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) [2], ТБК-активних продуктів (ТБП) [1]; активність супероксиддисмутази – СОД [20], каталази [10], вміст відновленого глутатіону – ВГ [20], рівень молекул середньої маси [15]. Отримані результати піддавали статистичній обробці у програ-

© К.А. Посохова, А.С. Вольська, 2012

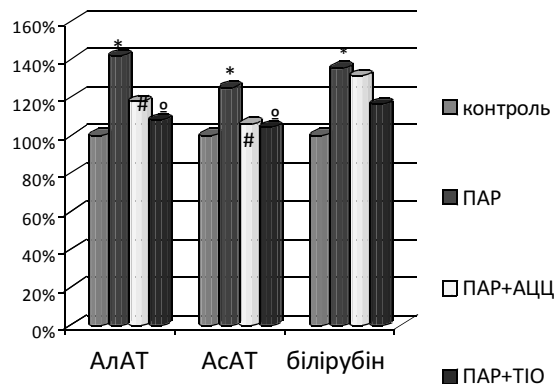
мі Excel з використанням t-критерію Стьюдента при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Токсичність ПАР тісно пов'язана з його метаболізмом. При застосуванні у терапевтичних дозах він метаболізується переважно шляхом утворення кон'югатів з сульфатом та глюкуронідом. Біля 10 % препарату окиснюється під впливом ізоферментів цитохрому P450 (переважно CYP2E1 і CYP3A4) з утворенням токсичного метаболіту N-ацетил-p-бензохіноніміну (NAPQI), який знешкоджується глутатіоном і виділяється із сечею або жовчю [13]. Частина NAPQI, яка не піддається інактивації, може зв'язуватися з гепатоцитами і викликати некроз клітин. Сприяє розвитку гепатотоксичної дії ПАР активація монооксигеназ ендоплазматичного ретикулуму печінки. Провідну роль у її пошкодженні відіграє посилення процесів ліпідної пероксидації, що супроводжується пригніченням другої фази біотрансформації ПАР, з накопиченням високоактивних метаболітів, які ініціюють пошкодження печінки [14].

У результаті здійснених експериментів встановлено, що при застосуванні ПАР у печінці відбувалась активація процесів пероксидного окиснення ліпідів, що узгоджується з літературними даними [2, 16]. При цьому рівень ТБП у сироватці крові зростав на 23 %, у гомогенатах органа вміст ГПЛ та ТБП збільшувався на 21 та 50 % відповідно порівняно з контролем. Одночасно зменшувалась активність компонентів антиоксидантної системи: СОД та каталази у сироватці крові – на 31 та 32 %, у гомогенатах

печінки – на 46 та 40 % відповідно. Рівень відновленого глутатіону знижувався на 22 %. Спостерігалось підвищення рівня молекул середньої маси у крові:  $MCM_1$  – на 17 %,  $MCM_2$  – на 26 % порівняно з контролем (табл.). Підвищувались рівні амінотрансфераз: АлАТ – на 42 %, АсАТ – на 25 % (рис.), що свідчить про ураження печінки цитолітичного типу. Активність ЛФ проявляла тенденцію до зростання, однак рівень загального білірубину збільшувався на 36 % (див. рис.).



**Рис.** Активність трансаміназ та білірубину (%) на тлі корекції гепатотоксичної дії парацетамолу тіотриазоліном та ацетилцистеїном.

Примітка: різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) \* – відносно контролю; # – відносно ПАР; ° – відносно ПАР+АЦЦ; величини у контролі прийнято за 100 %.

При застосуванні АЦЦ рівень ТБП у сироватці крові зменшувався на 13 %. У гомогенатах печінки вміст ГПЛ та ТБП знизився у 3-й групі

Таблиця

**ПОКАЗНИКИ СТАНУ ПЕЧІНКИ ПРИ ЇЇ УРАЖЕННІ ПАРАЦЕТАМОЛОМ ТА ПРИЗНАЧЕННІ ТІОТРИАЗОЛІНУ І АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ (M±M, N=6)**

Показник	Група тварин			
	Контроль	ПАР	ПАР + АЦЦ	ПАР + ТІО
ГПЛ (печінка), $10^3$ ум.од. /кг	5,1±0,29	6,19±0,08*	5,67±0,18#	5,47±0,27#
ТБП (печінка), мкмоль/кг	6,73±0,27	10,08±0,38*	9,11±0,07*#	7,65±0,23#°
ТБП (кров), мкмоль/кг	0,81±0,04	1,01±0,03*	0,88±0,02#	0,79±0,03#°
СОД (печінка), ум.од./кг	5,07±0,10	2,76±0,08*	3,86±0,08*#	4,21±0,01*#°
СОД (кров) ум.од./л	4,43±0,08	3,05±0,12*	3,55±0,08*#	3,95±0,10*#°
Каталаза (печінка), кат/кг	7,99±0,08	4,82±0,18 *	5,64±0,16 *#	6,58±0,10*#°
Каталаза (кров), кат/л	8,61±0,27	5,82±0,18*	7,39±0,22* #	7,98±0,30 #
Відновлений глутатіон, ммоль/кг	2,37±0,05	1,85±0,09 *	2,08±0,02 *#	2,17±0,02*#
$MCM_1$ , ум.од/л	0,420±0,008	0,493±0,009*	0,422±0,014#	0,381 ±0,018 #°
$MCM_2$ , ум.од/л	0,224±0,009	0,282±0,007*	0,216±0,005 #	0,189±0,001 #

Примітка: різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) \* – відносно контролю; # – відносно ПАР; ° – відносно ПАР+АЦЦ.

порівняно з 2-ою на 8 та 10 % відповідно. Активність СОД та каталази зростала на 16 та 27 % у сироватці крові, та на 40 і 17 % відповідно – у печінці. Кількість відновленого глутатіону у печінці під впливом АЦЦ збільшувалась на 12 % (див. табл.). Зменшувались показники ендогенної інтоксикації: МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub> – на 14 та 23 % відповідно. Знижувалась активність трансаміназ (АлАТ – на 18 %, АсАТ – на 15 %) та рівень загального білірубіну (див. рис.).

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення гепатозахисної активності ТІО при ураженні печінки ПАР. Встановлено, що у 4 групі рівень ТБП у сироватці крові був нижчим на 25 %, рівні ГПЛ та ТБП у печінці зменшувались на 15 та 28 % відповідно, порівняно з контрольною патологією (див. табл.). Активність СОД та каталази у сироватці крові зростала на 30 та 37 %, у гомогенатах печінки – на 52 та 36 % відповідно. Рівень ВГ підвищувався на 17 % (див. табл.). Показники ендогенної інтоксикації – МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub> знижувались на 23 та 33 %. Активність АлАТ та АсАТ зменшувалась на 24 та 16 %, рівень загального білірубіну – на 14 %, порівняно з контрольною патологією (див. рис.).

При порівнянні біохімічних показників у групах тварин, які на тлі інтоксикації ПАР отримували ТІО та АЦЦ, встановлено вищу гепатозахисну активність першого препарату (див. табл.). Зокрема, у 4-й групі, порівняно з 3-ою, був нижчим рівень ТБП – на 14 % у сироватці крові та на 20 % у гомогенатах печінки, вищою активність СОД у сироватці крові – на 11 %, у печінці – на 9 %, каталази у печінці – на 17 %, вміст МСМ<sub>1</sub> був нижчим на 10 %.

Таким чином, застосування ТІО дозволяє суттєво зменшити прояви ураження печінки на тлі застосування ПАР, що насамперед відбувається за рахунок редукції проявів оксидативного стресу та ендогенної інтоксикації.

#### ВИСНОВКИ

1. Гостре ураження печінки парацетамолом супроводжується активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів, зменшенням резервів антиоксидантної системи, наростанням активності трансаміназ та показників синдрому ендогенної інтоксикації.

2. Тіотриазолін та ацетилцистеїн на тлі ураження печінки парацетамолом сприяють зменшенню ознак цитолізу та холестазу, зниженню рівня первинних та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові та печінці, покращенню стану антиоксидантної системи та зниженню проявів ендогенної інтоксикації.

3. Ефективність тіотриазоліну при гострому ураженні печінки парацетамолом перевищує ефективність ацетилцистеїну, що підтверджується суттєвішим відновленням показників системи прооксиданти/антиоксиданти та зниженням рівня ендогенної інтоксикації.

4. Отримані результати є підґрунтям для глибшого вивчення механізмів позитивного впливу тіотриазоліну та ацетилцистеїну на стан печінки при її ураженні парацетамолом.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Байбекова З. М. Особенности структуры печени при хроническом гепатите и его медикаментозная коррекция / З. М. Байбекова, Л. Й. Султанова // Мед. журн. Узбекистана. – 1989. – № 4. – С. 50–53.
3. Буеверов А. О. Общие представления о лекарственных поражениях печени / А. О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 4. – С. 7–11.
4. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
5. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / И. И. Дегтярева, И. Н. Скрыпник, Невоит А. В. [и др.] // Новые медицинские технологии. – 2002. – № 6. – С. 18–23.
6. Дроговоз С. М. Современные подходы к терапии заболеваний гепатобилиарной системы [Электронный ресурс] / С. М. Дроговоз, Е. Г. Щекіна, А. Ушакова // Провизор. – 2002. – № 2. Режим доступа к журн. : <http://www.provisor.com.ua>
7. 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.
8. Ивашкин В. Хронические заболевания печени сегодня и завтра / В. Ивашкин, А. Буеверов // Врач. – 2000 – № 6 – С. 4–6.
9. Комплексная оценка эффективности эссенциале Н при хронических гепатитах и цир-

- розах печени по результатам динамической межфазной тензиометрии крови / Н. Б. Губергриц, О. Ю. Череватская, К. В. Иванова, [и др.] // Український медичний часопис. – 2000. – № 1/15. – С. 21–49.
10. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, Майорова И. Г. [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
  11. 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.
  12. Мазур И. А. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, И. А. Волошин, И. С. Чекман // – Запорожье, 2005. – 146 с.
  13. Механізм енерготропної та антиоксидантної дії тиотриазоліну [Електроний ресурс] / І. Ф. Беленічев, І. А. Мазур, М. А. Волошин [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 13–14. Режим доступа <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-5680/article-5699/print.html>
  14. Минушкин О. Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени / О. Н. Минушкин // Лечащий врач. – 2002. – № 6. – С. 55–58.
  15. Оськина В. В. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах / В. В. Оськина, К. И. Чекалина, Н. И. Габриэлян // Лаб. дело. – 1987. – № 2. – С. 23–25
  16. Степанов Ю. М. Лекарственные поражения печени: патогенез, классификация, диагностика, лечение [Электронный ресурс] / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова, И. Н. Кононов // Провизор. – 2006. – № 5. Режим доступа <http://www.provisor.com.ua>
  17. Ушкалова Е. А. Лекарственные поражения печени / Ушкалова Е. А. // Гастроэнтерология. – 2003. – №10 (73). – С. 72–75
  18. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
  19. Atcha Z. Paracetamol related deaths in England and Wales, 1993–97 / Z. Atcha // Health Stat. Q. – 2000. – № 7. – P. 5–9.
  20. Ellman G.L. Tissuesulfhydryl groups / G.L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70–77.
  21. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system / C. L. Shen, J. F. Dillon, D. N. Bateman [et al.] // Q. J. Med. – 2002. – V. 95, № 9. – P. 609–619.

**УДК 615.212 – 06:616.36 – 099 – 085.225.2/.272.4] – 092.9**

**К.А. Посохова, А.С. Вольская**

**ПРОФИЛАКТИКА ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА  
С ПОМОЩЬЮ ТИОТРИАЗОЛИНА И АЦЕТИЛЦИСТЕИНА**

Изучены патогенетические звенья поражения печени при остром парацетамоловом отравлении. Установлено, что гепатопротекторная активность тиотриазолина выше, чем у ацетилцистеина, 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.

*Ключевые слова:* печень, парацетамол, тиотриазолин, ацетилцистеин.

**UDC 615.212 – 06:616.36 – 099 – 085.225.2/.272.4] – 092.9**

**K.A. Posokhova, A.S. Volska**

**HEPATOTOXIC ACTION OF PARACETAMOL PREVENTION  
BY THIOTRIAZOLINE AND ACETYLCYSTEINE**

The pathogenesis of liver injury in acute paracetamol poisoning was studied. It was found the higher hepatoprotective activity of thiotriazolin compared with acetylcysteine, which is confirmed by a significant decreasing of marker enzymes of cytolysis and cholestasis, decreasing of indices of lipid peroxidation, normalization of antioxidants activity and restoring of energy processes in the liver mitochondrias.

*Key words:* liver, paracetamol, thiotriazolin, acetylcysteine.

*Адреса для листування:*  
E-mail: 3777alina@rambler.ru

Надійшла до редакції:  
21.11.2012