

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕМАКСОЛА И АДЕМЕТИОНИНА ПРИ СОЧЕТАННОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ РЕЗЕРВНОГО РЯДА И АЛКОГОЛЕМ

¹Д. С. СУХАНОВ, ²Е. Б. АРТИУШКОВА, ³В. Т. ДУДКА, ³С. В. ОКОВИТЫЙ

EFFICACY OF REMAXOL AND ADEMETHIONINE IN EXPERIMENTAL LIVER DAMAGE CAUSED BY A COMBINATION OF RESERVE-SERIES ANTITUBERCULOSIS DRUGS AND ALCOHOL

¹D. S. SUKHANOV, ²E. B. ARTYUSHKOVA, ³V. T. DUDKA, ³S. V. OKOVITYI

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова Минздрава России», г. Санкт-Петербург
²ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Курск
³ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
Минздрава России», г. Санкт-Петербург

Проведено исследование гепато- и эндотелиопротективного действия ремаксола и S-аденозил-L-метионина на 24 крысах-самцах с поражением печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда в сочетании с алкоголем. Выявлен односторонний гепатопротекторный эффект изучаемых препаратов, заключающийся в уменьшении уровня триглицеридов, билирубина и щелочной фосфатазы крови при сопутствующем значительном снижении проявлений палиново-капельной и гидropической дистрофии гепатоцитов. Ремаксол и адеметионин обладают эндотелиопротекторным действием сходной интенсивности, что выражается в нормализации реакции эндотелийзависимой вазодилатации и коэффициента эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: туберкулез, поражения печени, препараты резервного ряда, ремаксол, адеметионин.

The hepatic and endothelial protective effects of remaxol and S-adenosyl-L-methionine were studied on 24 male rats with liver damage caused by reserve-series antituberculosis drugs in combination with alcohol. The test agents were found to have a unilateral hepatoprotective effect in decreasing the blood levels of triglycerides, bilirubin, and alkaline phosphatase with a concurrent significant reduction in the manifestations of hyaline-drop and hydroptic dystrophy of hepatocytes. Remaxol and ademethionine have the same endothelial protective activity manifested as normalization of an endothelium-dependent vasodilation response and endothelial dysfunction coefficient.

Key words: tuberculosis, liver damage, reserve-series drugs, remaxol, ademethionine.

Необходимость долгосрочной терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, гепатотоксичность химиопрепаратов резервного ряда и высокая частота злоупотребления алкоголем у больных данной категории делают необходимым поиск новых лекарственных препаратов, эффективных при поражении печени лекарственно-алкогольной этиологии [2, 7]. Одним из оригинальных лекарственных препаратов, применяемых в клинической практике, является субстратный антигипоксикант ремаксол раствор для инфузий [3]. В состав препарата входят янтарная кислота, метионин, инозин, никотинамид и электролиты (натрия, калия и магния хлорид, натрия гидроксид), а также N-метилглюкамин, обеспечивающий проникновение сукцинат-аниона в клетку.

В основе большинства внутриклеточных патологических процессов, в том числе в печени, лежит митохондриальная дисфункция, оптимальная коррекция которой возможна путем ак-

тивации сукцинатаоксидазного окисления, обладающего мощной энергопродукцией. Введение экзогенного сукцината и кофакторов энергетического обмена способствует активации сукцинатаоксидазного пути аэробного окисления в митохондриях, устраняя разобщение окислительного фосфорилирования [5]. Метионин, входящий в состав препарата, способный к превращению в организме в S-аденозил-L-метионин (адеметионин), является эндогенным донором метильной группы и участвует в биологических реакциях трансметилирования, обеспечивающих текучесть и поляризацию мембран за счет увеличения содержания фосфолипидов и транссульфатирования, восстанавливающих пул эндогенного глутатиона [6].

Цель исследования – сравнительная оценка гепатопротективной активности ремаксола и адеметионина при экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами (ПТП) резервного ряда в сочетании с алкоголем.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на базе НИИ экологической медицины ГБОУ ВПО «КГМУ» в соответствии с этическими принципами «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123» на 32 белых крысах-самцах массой 180-200 г. Поражение печени моделировали с учетом дозировок ПТП резервного ряда, используемых в лаборатории патоморфологии и экспериментального туберкулеза Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии [4], а именно: ПАСК 1 400 мг/кг внутривенно + протионамид 140 мг/кг внутривенно + циклосерин 140 мг/кг внутривенно. В поилку наливали 10% раствор алкоголя с добавлением в качестве вкусовой добавки 0,1% сахара (в свободном доступе).

С помощью метода рандомизации животные были разделены на следующие группы ($n = 8$ в каждой группе):

- 1) интактные,
- 2) контрольные (только ПТП резервного ряда + алкоголь),
- 3) ПТП резервного ряда + алкоголь + ремаксол,
- 4) ПТП резервного ряда + алкоголь + адеметионин.

Исследуемые препараты вводили ежедневно один раз в сутки в течение 12 дней в следующих дозах: ремаксол – 25 мл/кг, адеметионин – 0,9 мл/кг.

По окончании эксперимента (13-й день) оценивали биохимические показатели (общий билирубин, общий белок, холестерин, триглицериды, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза на биохимическом анализаторе Виталон 400) и данные гистологического исследования печени (фиксация материала в 10% формалине с последующей заливкой в парафин, стандартной проводкой и окраской гематоксилином и эозином).

На 13-й день от начала эксперимента оценивали систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений на аппаратно-программном комплексе «Вюрас» с постановкой функциональных сосудистых проб (на эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) – внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного, а также эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) в ответ на внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного).

Оценку коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) выполняли как отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП ($S_{НП}$) к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ ($S_{АХ}$).

В связи с однородностью содержания животных во всех исследуемых группах и невозможностью опровергнуть нулевую гипотезу о нормальности распределения из-за небольшого количества единиц наблюдения в статистической обработке применяли методы для нормального распределения данных. Обработку полученных результатов проводили с помощью метода ANOVA для множественного сравнения выборочных средних. При опровержении нулевой гипотезы о равенстве средних исследуемых групп использовали попарное сравнение с помощью теста Тьюки. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [1].

Результаты и обсуждение

Статистически значимых различий в массе тела животных, сердца и печени между интактными, контрольными и экспериментальными группами крыс по окончании эксперимента не обнаружено.

При проведении биохимических исследований на 13-й день выявлено статистически значимое увеличение концентрации триглицеридов (в 2,1 раза), щелочной фосфатазы (в 1,3 раза) и билирубина (в 6,1 раза) (табл.).

При применении растворов ремаксолола и адеметионина отмечены сопоставимое статистически значимое снижение концентрации всех исследуемых биохимических показателей функционирования печени и их приближение к физиологической норме для данного вида животных.

При проведении гистологического исследования выявлена выраженная гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов с участками гидропической в центральных зонах долек печени на фоне отсутствия воспалительных изменений.

На фоне применения ремаксолола очаговая зернистая дистрофия гепатоцитов обнаружена в отдельных полях зрения на фоне участков печеночной ткани с полным отсутствием патологических дистрофических изменений (рис. 1). При этом воспалительных изменений в печеночной ткани также не обнаружено.

Гистологическая картина печени у животных, получавших адеметионин, в целом соответствовала таковой в группе животных, получавших раствор ремаксолола на фоне введения ПАСК, протионамида, циклосерина и алкоголя.

Моделирование поражения печени по вышеуказанной методике, а также введение растворов ремаксолола и адеметионина не привело к статистически значимому изменению исходного артериального давления во всех сериях экспериментов.

При внутривенном введении интактным животным раствора АХ наблюдали снижение уровня артериального давления с его последующим восстановлением. Моделирование поражения печени привело к статистически значимому увеличению

Биохимические показатели в экспериментальных группах через 12 дней после моделирования поражения печени и его коррекции

Препарат	Триглицериды	АсАТ, Ед/л	АлАТ, Ед/л	Щелочная фосфатаза, Ед/л	Билирубин, мкмоль/л	Общий белок, г/л	Холестерин, ммоль/л
Интактные	0,26 ± 0,04	140,20 ± 9,76	50,80 ± 2,13	133,70 ± 9,53	1,21 ± 0,31	56,30 ± 2,29	0,46 ± 0,04
Контроль (ПАСК + проглонамид + циклосерин + алкоголь)	0,55 ± 0,15*	154,90 ± 10,19	41,00 ± 3,27	175,20 ± 11,59*	7,44 ± 1,59*	62,70 ± 3,73	0,46 ± 0,04
ПАСК + проглонамид + циклосерин + алкоголь + ремаксол	0,22 ± 0,06**	136,50 ± 8,18	36,30 ± 2,93	138,20 ± 9,64**	1,42 ± 0,38**	63,9 ± 0,8	0,65 ± 0,14**
ПАСК + проглонамид + циклосерин + алкоголь + адеметионин	0,27 ± 0,05**	133,9 ± 4,0	34,10 ± 5,39	135,20 ± 14,61**	1,43 ± 0,39**	65,20 ± 2,66	0,59 ± 0,06**

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными; ** – $p < 0,05$ в сравнении с контролем (ПАСК + проглонамид + циклосерин + алкоголь).

абсолютных значений САД (на 13,7%) и ДАД (на 26,2%) в ответ на внутривенное введение АХ, что свидетельствует о снижении выработки оксида азота сосудистым эндотелием в ответ на АХ-стимуляцию.

При анализе влияния ремаксола и адеметионина на реакцию ЭЗВД на фоне моделирования токсического поражения печени ПТП и алкоголем обнаружено статистически значимое уменьшение абсолютных значений САД (на 10,0 и 12,9%) и ДАД (17,2 и 18,6% соответственно), величина которых соответствовала аналогичному показателю группы интактных крыс.

В ответ на введение раствора нитропрусида натрия также наблюдали снижение значений САД и ДАД с последующей постепенной нормализацией показателей. Установлено, что ПТП резервного ряда и алкоголь, препараты ремаксол и адеметио-

нин не влияли на выраженность реакции ЭНВД по САД и ДАД.

Применение ПТП второго ряда и алкоголя способствовало увеличению коэффициента эндотелиальной дисфункции в 1,8 раза (рис. 2). Введение обоих изучаемых препаратов способствовало нормализации показателя КЭД, который соответствовал уровню интактных животных.

Выводы

1. Введение ремаксола и адеметионина оказывает однонаправленный гепатопротекторный эффект, заключающийся в снижении уровня триглицеридов, билирубина и щелочной фосфатазы крови при сопутствующем значительном снижении проявлений гиалиново-капельной и гидропической дистрофии гепатоцитов.

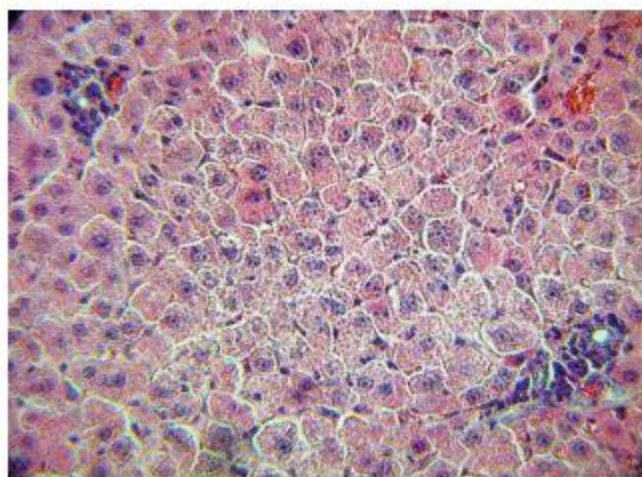


Рис. 1. Печень крыс, получавших комплекс ПТП резервного ряда + алкоголь + ремаксол. Очаговая зернистая дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, ×280

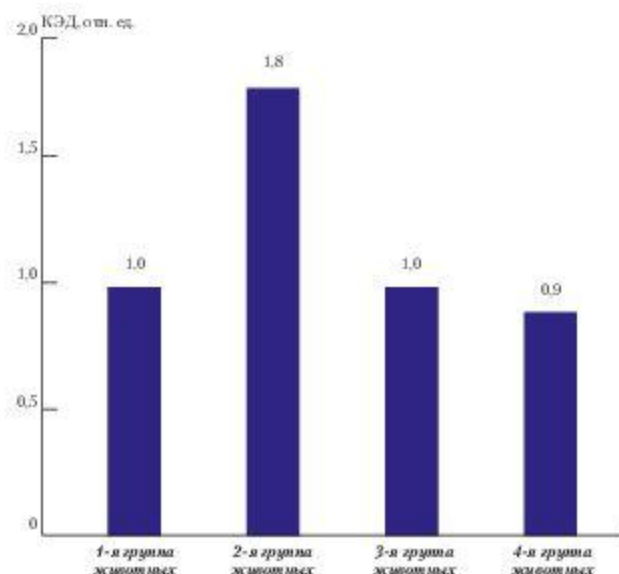


Рис. 2. Влияние изучаемых препаратов на величину коэффициента эндотелиальной дисфункции

2. Исследуемые препараты обладают эндотелиопротекторным действием сходной интенсивности, что выражается в нормализации реакции ЭЗВД и коэффициента эндотелиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балержи А. Медицинская статистика понятным языком. – М.: Практическая медицина, 2007.
2. Загдыл З. М., Браженко Н. А., Браженко О. Н. и др. Коморбидность туберкулеза, алкоголизма и наркомании // Пульмонология. – 2007. – Вып. 2. – С. 22-27.
3. Заплутапов В. А., Ромашцов М. Г., Суханов Д. С. Ремаксол (Реферативный сборник экспериментальных и клинических научных работ, процитированных в PubMed). – СПб.: Тактик-Студио, 2012.
4. Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Сравнительное влияние руприхола и экзогенного S-аденозил-L-метионина на морфологическую картину печени при гепатотоксическом воздействии противотуберкулезных препаратов резервного ряда // Архив патологии. – 2012. – Т. 74, № 5. – С. 51-57.
5. Хазанов Б. А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // Экспер. и клин. фармакол. – 2009. – Т. 72, № 4. – С. 61-64.
6. Santini D., Vincenzi B., Massaceisi C. et al. S-adenosyl-methionine supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // Anticancer Res. – 2003. – 23, 6D – P. 5173-5179.
7. Spiegelman M., Compton C., Gheuens J. Multidrug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 22, № 367. – P. 2155-2156.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Суханов Дмитрий Сергеевич

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировская, д. 41. E-mail: dmitriysukhanov1@mail.ru

Поступила 03.02.2014

РЕМАКСОЛ® ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ



Реклама



РЕМАКСОЛ®

ЗАЩИЩЕН ПАТЕНТОМ. ПРОИЗВОДИТСЯ ПО GMP

КАЖДАЯ КЛЕТКА ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Предотвращает развитие токсического гепатита
- Не влияет на эффективность препаратов основной терапии
- Позволяет провести курсовое лечение в установленные сроки
- Быстро нормализует показатели синдрома цитолиза, холестаза
- Улучшает самочувствие больных

 **ПОЛИСАН**

Россия 192102, Санкт-Петербург
ул. Салова, д. 72 к. 2 лит. А
тел.: +7(812)710-82-25
www.polisan.ru