

ВЛИЯНИЕ БЕМИТИЛА, ЭТОМЕРЗОЛА И ЯКТОНА НА ПРОЦЕССЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ

В. В. Гайворонская, С. В. Оковитый, Е. Б. Шустов, А. В. Смирнов¹

В эксперименте показана способность бемитила, этомерзола и яктоната ускорять регенерацию печени после частичной гепатэктомии. Выявлено ускорение прироста массы печени, увеличение содержания в ней нуклеиновых кислот и гликогена, улучшение функционального состояния, что проявляется снижением уровня билирубина в крови и уменьшением длительности гексеналового сна. Установлено позитивное влияние бемитила, этомерзола и яктоната на морфологическую картину печени и процессы внутриклеточной регенерации. Репаративная активность изученных средств превосходит эффект комбинации стимуляторов регенерации, производных пуриновых и пиримидиновых оснований, рибоксина и оротата калия.

Ключевые слова: бемитил, этомерзол, яктон, регенерация печени

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что печень обладает уникальной способностью к репаративной регенерации. Среди лекарственных средств с гепатопротекторной активностью широкое применение в настоящее время нашли препараты животного или растительного происхождения (силибор, сирепар, легалон), а также их синтетические аналоги. Эти соединения, как правило, обладают несколькими видами фармакологической активности (репаративной, антиоксидантной, антигипоксической, мембраностабилизирующей), однако часто их эффективность при тех или иных заболеваниях печени оказывается недостаточной. Цель настоящего исследования состояла в изучении в качестве активаторов репаративной регенерации препаратов из группы актопротекторов: бемитила и этомерзола — производных 2-меркаптобензимидазола, стимулирующих синтез белка и нуклеиновых кислот [2, 5], а также яктоната — производного янтарной кислоты, оптимизирующего энергетический обмен [7]. Бемитил под названием бемактор ("ICN-Октябрь") внедрен в медицинскую практику, этомерзол и яктон находятся на стадии внедрения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 960 беспородных белых крысах — самцах массой 130–200 г. Частичную гепатэктомию проводили под эфирным наркозом по методу G. M. Higgins и R. M. Anderson [9]. Опытным группам животных внутрибрюшинно вводили один из исследуемых препаратов: бемитил и этомерзол в дозе 12,5 мг/кг, яктон — 25 мг/кг. Оптимальные дозы были установлены в предварительной серии экспериментов. Контрольная группа получала инъекции физиологического раствора. Препараты вводили на следующий

день после операции, а затем ежедневно однократно в течение 7 дней, так как максимальный прирост массы печени у крыс наблюдается в первые 7 дней после частичной гепатэктомии [6]. В качестве средств сравнения использовали оптимальную комбинацию рибоксина и оротата калия (по 50 мг/кг) — стимуляторов регенерации из группы нестероидных анаболических [4]. Для количественной оценки процессов регенерации печени вычисляли коэффициент полноты регенерации (К) по следующей формуле:

$$K = \frac{P_1 - P_2}{P_3} \times 100\%,$$

где P_1 — масса печени через 7 дней после частичной гепатэктомии, P_2 — масса оставшейся печени после частичной гепатэктомии, P_3 — масса удаленной печени. Исходную массу печени вычисляли, исходя из массы тела животного, поскольку масса печени крыс линейно связана с массой тела [8]. Функциональное состояние печени оценивали по продолжительности гексеналового сна, отражающей состояние микросомальной окислительной системы. Гексенал вводили внутрибрюшинно в дозе 80 мг/кг [10]. Кроме того, в крови определяли активность аланинаминотрансфераз (АлАТ) и аспаратаминотрансфераз (АсАТ), уровень билирубина, мочевины, общего белка и глюкозы. Все биохимические исследования выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе "SMA-12/16" фирмы "Technicon instruments corporation" (США). В ткани печени с помощью гистохимических методик определяли содержание суммарных нуклеиновых кислот и гликогена; срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, Эйнарссону, Малори и ШИК-реакцией [3]. Ультраструктурные изменения в клетках печени изучали на электронном микроскопе "GEM-100 CX" (Япония). Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. В. Смирнов) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург, 194044, ул. Лебедева, 6.

применением пакета прикладных программ "Statgraphics" на персональном компьютере IBM PS/AT.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения эффектов препаратов на модели частичной гепатэктомии представлены в таблице. Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее эффективным средством активации репаративных процессов в печени является бемитил. Он на 44% увеличивает коэффициент полноты регенерации органа, на 21% снижает длительность гексеналового сна, на 25% — уровень билирубина в крови, значительно повышает содержание суммарных нуклеиновых кислот (на 46%) и гликогена (на 60%) в ткани печени. Вторым по эффективности оказался этомерзол, который на 28% увеличивает коэффициент полноты регенерации, на 26% снижает длительность гексеналового сна, на 23% — активность АсАТ, на 50% уровень билирубина в крови. В ткани печени на 43,9% повышается содержание гликогена и на 31% — суммарных нуклеиновых кислот. Яктон также ускоряет процессы регенерации печени, но в меньшей степени по сравнению с бемитилом и этомерзолом. Он увеличивает коэффициент полноты регенерации на 22%, снижает продолжительность гексеналового сна на 37%, активность АсАТ на 13%, уровень билирубина на 25%, на 24% повышается содержание гликогена в печени. Все исследуемые препараты превосходят по эффективности комбинации рибоксина и оротата калия.

Гистологическое исследование под световым микроскопом показало полноценность регенерации пече-

ни после частичной гепатэктомии на фоне действия изучаемых препаратов, отсутствие каких-либо нежелательных эффектов. При введении бемитила, этомерзола, яктона и комбинации рибоксина с оротатом калия изменений в гистологической картине печени по сравнению с контрольной и интактной группой не обнаружено, гепатоциты обычной формы и размеров располагаются в виде двух тесно прилегающих друг к другу рядов, образуя печеночные балки. Некротические и воспалительные изменения отсутствуют.

Получены морфологические доказательства различий в механизмах действия бемитила и этомерзола — активаторов синтеза нуклеиновых кислот — и яктона, оптимизирующего энергетические процессы в клетке. При анализе данных электронномикроскопического исследования выявлено участие внутриклеточных структур гепатоцитов в адаптивных и компенсаторных реакциях. В контрольной группе отмечается гиперплазия цистерн гранулярного эндоплазматического ретикула, увеличение содержания гликогена в гепатоцитах. При введении бемитила и этомерзола изменения наблюдаются, прежде всего, в структуре ядра. На фоне действия бемитила увеличивается число ядрышек: на срезе ядра присутствует не менее двух. Ядрышки компактные, с хорошо выраженными фибриллярными и гранулярными компонентами. Вдоль ядерной мембраны обнаруживается "точечный" активный хроматин. В цитоплазме по сравнению с контролем гиперплазирован гранулярный эндоплазматический ретикулум. Этомерзол вызывает появление обширных зон гетерохроматина вдоль ядерной мембраны и в центральных час-

Эффекты бемитила, этомерзола, яктона и комбинации рибоксина с оротатом калия на модели частичной гепатэктомии ($\bar{X} \pm m_x$)

Показатели	Интактные животные	Контроль, физиологический раствор	Бемитил, 12,5 мг/кг	Этомерзол, 12,5 мг/кг	Яктон, 25 мг/кг	Рибоксин с оротатом калия, 50 мг/кг
Продолжительность гексеналового сна, мин	22,3 ± 1,0	55,9 ± 3,5**	44,5 ± 4,5*	41,7 ± 0,6*	35,3 ± 3,0*	50,2 ± 6,5
Печень: Коэффициент полноты регенерации, %	—	100,0 ± 5,26	144,0 ± 2,92*	128,0 ± 1,21*	122,0 ± 4,03*	108,0 ± 5,09*
Суммарные нуклеиновые кислоты, усл.ед.	0,205 ± 0,004	0,208 ± 0,001	0,364 ± 0,006*	0,273 ± 0,006*	0,201 ± 0,001*	0,255 ± 0,03*
Гликоген, усл.ед.	0,258 ± 0,004	0,267 ± 0,006	0,429 ± 0,01*	0,380 ± 0,014*	0,332 ± 0,003*	0,295 ± 0,04*
Сыворотка крови: АсАТ, нмоль/(с · л)	154,0 ± 3,2	162,0 ± 11,9	163,0 ± 5,7	125,7 ± 5,0*	142,0 ± 1,0	156,0 ± 0,9
АлАТ, нмоль/(с · л)	45,3 ± 1,7	42,5 ± 2,4	40,3 ± 1,1	38,0 ± 2,3	43,7 ± 3,3	55,0 ± 1,0*
Общий билирубин, мкмоль/л	2,05 ± 0,02	6,84 ± 0,03**	5,13 ± 0,03*	3,42 ± 0,03*	5,13 ± 0,01*	5,99 ± 0,2*
Азот мочевины, нмоль/л	11,64 ± 0,49	11,78 ± 0,04	9,28 ± 0,99*	9,30 ± 0,14*	9,28 ± 0,36*	9,64 ± 0,21*
Глюкоза, ммоль/л	7,30 ± 0,12	7,33 ± 0,13	6,88 ± 0,16*	7,66 ± 0,02*	7,64 ± 0,12*	7,58 ± 0,09
Общий белок, г/л	65,5 ± 0,7	70,1 ± 2,0	65,7 ± 1,0	67,3 ± 0,9	70,1 ± 1,0	70,5 ± 0,6

Примечание. Отличие статистически значимо ($p < 0,05$) от показателя: * — контрольной группы животных; ** — интактной.

тах ядра. Кроме того, отмечается гипертрофия ядра, гипертрофируются ядрышки, увеличивается их количество. Увеличение числа ядрышек, накопление и перераспределение гетерохроматина, гиперплазия гранулярного эндоплазматического ретикулаума указывают на активацию бемитилом и этомерзолом протеинсинтетических процессов [1].

Отличительной особенностью гепатоцитов при введении яктон являются изменения в цитоплазме клеток, прежде всего, эндоплазматического ретикулаума и митохондрий. При этом строение ядра не отличается от контроля. В опытной группе в ряде исследованных гепатоцитов отмечается увеличение количества митохондрий и изменение их электронной плотности. Параллельно с изменениями митохондрий в цитоплазме наблюдается разрастание единичных цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулаума. Наблюдается, кроме того, интересный феномен: своеобразное "обрастание" эндоплазматического ретикулаума митохондриями, что позволяет предположить усиление функциональной связи энергопродуцирующего митохондриального окисления с энергопотребляющим синтезом белка на рибосомах эндоплазматического ретикулаума.

Таким образом, все исследуемые препараты способствуют ускорению процессов регенерации печени после частичной гепатэктомии, причем по эффективности они превосходят стимуляторы регенераторных процессов — рибоксин с оротатом калия в оптимальной комбинации. Наиболее выраженный положительный эффект вызывает бемитил. Он обеспечивает в печени заметную активацию синтеза белка, наиболее быстрый прирост массы резецированного органа. Такой эффект является следствием стимуляции синтеза РНК и, вторично, белка [5].

ВЫВОДЫ

1. Производные 2-меркаптобензимидазола — бемитил и этомерзол, производное янтарной кислоты — яктон — ускоряют регенерацию печени после частичной гепатэктомии, превосходя по эффективности нестероидные анаболические препараты рибоксин и оротат калия в оптимальной комбинации.

2. Положительный эффект бемитила и этомерзола обусловлен активацией генома, в результате чего усиливается синтез нуклеиновых кислот и белка.

3. Позитивный эффект яктон, производного янтарной кислоты, связан с усилением функционального взаимодействия энергопродуцирующего митохондриального окисления с энергопотребляющим синтезом белка на рибосомах.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ф. Блюгер, В. И. Залутат, О. Я. Карташова, *Ультразвуковая патология печени*, Зинатне, Рига (1989).
2. С. В. Оковитый, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Санкт-Петербург (1995).
3. Э. Пирс, *Гистохимия*, Изд. иностр. лит., Москва (1962).
4. В. Е. Рычнев, В. М. Фролов, *Стимуляторы регенерации в терапии вирусного гепатита и других заболеваний печени*, Изд-во Воронеж. гос. ун-та, Воронеж (1984).
5. А. В. Смирнов, *Физиологически активные вещества*, выпуск 25, Киев (1993), сс. 5 – 9.
6. Б. П. Солопаев, *Регенерация нормальной и патологически измененной печени*, Волго-Вят. кн. изд., Горький (1980).
7. Р. П. Спивакова, Ю. Г. Бобков, А. Б. Томчин и др., *Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности*, Москва (1980), 35 – 36.
8. Е. Б. Шустов, В. Ф. Катков, В. В. Гайворонская, *Сборник изобретений и рациональных предложений ВМедА им. С. М. Кирова*, выпуск 21, Ленинград (1990), 93.
9. G. M. Higgins and R. M. Anderson, *Arch. Pathol.*, **12**(1), 188 – 202 (1931).
10. W. C. Verly, *The control of liver growth*, New York (1976).

Поступила 29.07.99

EFFECTS OF BEMITHYL, ETOMERZOL, AND YAKTON UPON LIVER REGENERATION AFTER PARTIAL HEPATECTOMY

V. V. Gaivoronskaya, S. V. Okovityi, E. B. Shustov, and A. V. Smirnov

Department of Pharmacology, St. Petersburg Military Medical Academy, ul. Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044, Russia

It is experimentally demonstrated for the first time that the new drugs bemithyl, etomerzol, and yakton are capable of accelerating the process of liver regeneration following partial hepatectomy. The drugs produce a hasty gain in the mass of liver, increase in the content of nucleic acids and glycogen, and improve the functional state, as manifested by a decrease in the blood bilirubin and a reduction in the hexenal sleep duration. Bemithyl, etomerzol, and yakton produce a positive effect upon the liver morphology and the intracellular regeneration process. The repair activity of the new drugs exceeds that of a combination of the well-known regeneration stimulants riboxin and potassium orotate, representing derivatives of purine and pyrimidine bases.