

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ІЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ НА ПРОЦЕСИ ОБМІНУ РЕЧОВИН В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ

© Я. С. Гудивок<sup>1</sup>, Л. М. Шеремета<sup>1</sup>, М. Г. Аравіцька<sup>2</sup>, Н. І. Кукурудз<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>2</sup>ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»

**Резюме:** стаття присвячена дослідженню порівняльної фармакотерапевтичної ефективності сучасних препаратів із гепатопротекторною активністю (амізону, силібору,  $\alpha$ -токоферолу ацетату і тіотріазоліну) для лікування експериментальних токсичних гепатитів. Дослідження проведено на трьох моделях токсичних гепатитів (гострого тетрахлорметанового, алкогольного тетрахлорметанового, медикаментозного ізоніазид-рифампіцинового). Встановлено, що препарати проявили гепатопротекторний ефект за рахунок корекції порушених процесів білкового, жирового й вуглеводного обмінів. Встановлена різниця в дії гепатопротекторів забезпечує їх диференційоване призначення в клініці внутрішніх захворювань.

**Ключові слова:** гепатопротектори, токсичні гепатити, лікування.

**Вступ.** Захворювання гепатобіліарної системи займають значне місце у клініці внутрішніх хвороб. Печінка як орган, що відіграє провідну роль у регуляції обміну речовин, цілісності організму, підтримці гомеостазу, знешкодженні ксенобіотиків, є об'єктом масованого впливу сторонніх сполук, значний відсоток яких володіє вибірковою гепатотоксичністю. Серед них одне з значних місць займають промислові отрути та медикаменти. За сучасними даними, в Україні 70–80 % хронічних захворювань печінки є наслідком перенесеного вірусного гепатиту, 20–30 % складають токсичні ураження [1–4]. Частота хронічних уражень печінки невірусної етіології неоднакова в різних країнах і залежить від епідеміологічної картини та структури вживання лікарських препаратів. Медичне та соціальне значення хронічних гепатитів визначається не тільки їх значним поширенням, втратою працездатності серед осіб молодого віку, але й надзвичайно несприятливими наслідками – формуванням цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми.

В останні роки було виявлено, що, незважаючи на подібність клінічного перебігу, гепатити різного генезу неоднаково піддаються лікуванню гепатопротекторами. Особливо складною є терапія алкогольного та деяких медикаментозних уражень печінки [1, 5, 6]. Це пов'язано з тим, що механізм та локалізація пошкоджуючого впливу ксенобіотиків в ацинусі різні [7, 8].

Важливе місце в лікуванні хворих на гепатит посідають гепатопротектори, які складають широку групу різних за своєю природою та механізмом дії лікарських середників. В Україні на сьогодні зареєстровано понад 80 різних

препаратів цієї групи, зокрема синтетичних вітчизняних препаратів (амізон, тіотріазолін, антраль, ліпін, ліолів, глютаргін), створених на основі оригінальних ідей українських вчених з використанням нових технологій. Їм притаманний широкий спектр фармакологічної дії та висока протективна активність при патології печінки.

Мета дослідження – провести порівняльний аналіз гепатопротекторної ефективності амізона,  $\alpha$ -токоферолу ацетату, силібору та тіотріазоліну при експериментальних токсичних гепатитах.

**Методи дослідження.** Досліди проведені на 217 статевозрілих білих щурах масою 180–220 г. Відтворювались 3 моделі токсичного ураження печінки: гострий тетрахлорметановий (ТХМ) гепатит (ГГ), алкогольно-тетрахлорметановий хронічний гепатит (ХГ), медикаментозний ізоніазид-рифампіциновий гепатит (МГ) [9].

Об'єктами дослідження були таблетки амізону по 0,25 г (10 мг/кг перорально), 10 % олійний ін'єкційний розчин  $\alpha$ -токоферолу ацетату (50 мг/кг підшкірно), таблетки силібору по 0,04 г (внутрішньошлунково по 25 мг/кг), тіотріазолін у вигляді 2,5 % розчину (100 мг/кг внутрішньом'язово) [5,10,11,12]. Досліджувані препарати вводили один раз на день впродовж 7 діб після закінчення моделювання гепатиту. Отриманий ефект порівнювали із станом здорових і контрольних нелікованих тварин.

Зменшення в сироватці крові та гомогенаті вмісту продуктів метаболізму, що синтезуються в печінці, свідчить про погіршення її функцій. Тому з параметрів загального метаболізму визначали вміст глікогену в гомогенаті печінки,

показники білкового обміну в сироватці крові – концентрацію загального білку, альбумінів, глобулінів, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, показники жирового обміну – вміст загальних ліпідів, холестерину (ХС),  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $\beta$ -ЛП).

**Результати й обговорення.** Оскільки печінка відіграє важливу роль в білковому, ліпідному, вуглеводневому обміні, негативна динаміка показників метаболізму характеризує тяжкий перебіг ураження цього органа. В нашому дослідженні про це свідчать результати спостереження при всіх моделях гепатитів. Хоч вміст загальних білків і загальних ліпідів суттєво не змінювався, в усіх групах нелікованих тварин спостерігалось зменшення вмісту ХС, альбуміну сироватки крові, глікогену в печінці. Так, при гострому ТХМ гепатиті вміст альбуміну зменшився на 28,5 % ( $p < 0,05$ ), ХС – на 23,3 % ( $p < 0,05$ ). При алкогольно-ТХМ ураженні печінки зниження концентрацій складало відповідно 22 % ( $p < 0,05$ ) та 24,6 % ( $p < 0,05$ ). При МГ зменшення вмісту відповідно склало 14,1 % ( $p < 0,05$ ) та 24,5 % ( $p < 0,05$ ). Вміст  $\beta$ -ЛП не змінювався при ГГ і зменшувався при ХГ на 31 % ( $p < 0,05$ ) та МГ на 23 % ( $p < 0,05$ ).

Дані літератури про концентрацію ХС в крові хворих з різними формами гепатитів, а також при експериментальній патології печінки неоднозначні. З одного боку, гіперхолестеринемія розглядається як прояв печінкового холестазу. З іншого боку, зниження вмісту ХС може бути проявом порушення його синтезу, що свідчить про настання ендогенної печінкової недостатності. Зменшення вмісту ХС сироватки крові у тварин з експериментальними гепатитами можна розглядати як негативний сигнал, що свідчить про тяжкість перебігу уражень печінки.

Порушення білкового обміну проявлялось в основному зменшенням вмісту альбумінів при всіх моделях гепатитів. Вміст глобулінів компенсаторно зростав, але в більшості випадків статистично недостовірно. Характерним було зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта при всіх моделях токсичних гепатитів. Зменшення концентрації альбумінів, що утворюються в печінці, свідчить про пригнічення білковосинтезуючої функції. Вважається, що продукти ліпопероксидації через свою високу прооксидантну активність посилюють розпад білків, викликають жирову дистрофію паренхіматозних органів, особливо печінки, яка найбільш чутлива до дії токсичних продуктів ПОЛ, зменшують синтез білків.

Проявом токсичного ураження печінки було також зменшення концентрації глікогену в паренхімі органа, яке складало при гострому гепатиті 25,5 % ( $p < 0,05$ ), при хронічному – 36,7 %

( $p < 0,05$ ), медикаментозному – 30 % ( $p < 0,05$ ) від його вмісту у здорових тварин. Характерно, що зменшення вмісту було більш виражено при хронічному ураженні печінки. Клінічні дослідження показують, що порушення синтезу білків більш виражені при алкогольних гепатитах і свідчать про тяжкість перебігу захворювання.

В умовах ГГ амізон проявляв нормалізуючий вплив на параметри обміну речовин: вміст альбуміну, ХС сироватки крові, глікогену печінки наблизились до відповідних показників здорових тварин (табл. 1). За ступенем впливу на процеси метаболізму терапевтичний ефект амізону був зіставний із тіотріазоліном й за деякими показниками (вміст ХС, глікогену) перевищував дію силібору і токоферолу (див. табл. 1). Так, під впливом лікування силібором вміст альбуміну був нижчим, ніж під дією амізону ( $p > 0,05$ ), концентрація ХС в порівнянні з цією групою зростала на 19 % ( $p < 0,05$ ), а глікогену печінки – на 22,3 % ( $p < 0,05$ ). Ці показники статистично достовірно не відрізнялись від впливу амізону. Токоферол збільшував вміст альбуміну в сироватці крові на 22 % ( $p < 0,05$ ), глікогену в паренхімі органа – на 24 % ( $p < 0,05$ ), проте ці показники були нижчими, ніж при дії амізону ( $p < 0,05$ ), вміст ХС не відрізнявся від групи контролю. Тіотріазолін за впливом на вміст альбумінів, ХС, глікогену статистично достовірно не відрізнявся від амізону.

Введення амізону тваринам з ХГ також сприяло відновленню параметрів метаболізму: концентрацій альбумінів, глобулінів,  $\beta$ -ЛП, ХС (див. табл. 1), синтез яких був пригнічений у нелікованих тварин. Вміст глікогену в печінці зростав на 43,8 % ( $p < 0,05$ ) і практично досягав відповідних величин у здорових щурів.

Серед препаратів порівняння нормалізуючим влином на вміст глобулінів та альбумінів характеризувались силібор і тіотріазолін. Концентрація ХС та  $\beta$ -ЛП відновлювалась при дії всіх досліджуваних препаратів. На вміст глікогену в печінці найменше вплив токоферолу ацетат.

При веденні амізону в умовах МГ вміст альбуміну, ХС,  $\beta$ -ЛП в сироватці крові, глікогену в паренхімі печінки зросли і практично досягали відповідних величин здорових тварин (див. табл. 1). Зіставлення характеристик метаболічних препаратів з гепатопротекторним ефектом свідчить, що нормалізуючий вплив на вміст альбумінів, глобулінів, альбуміно-глобулінового коефіцієнту мають амізон, а також тіотріазолін, якому притаманний анаболічний вплив. Оптимальний вплив на вміст ХС,  $\beta$ -ЛП та глікогену мають амізон і тіотріазолін. Вплив токоферолу на показники вмісту глікогену печінки найменш виражений ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Вплив препаратів із гепатопротекторною активністю на показники загального обміну в щурів із токсичними гепатитами

Показник	Інтактні тварини	Контроль	Амізон	Силібор	Токоферол	Тіотриазолін
<b>Гострий токсичний гепатит</b>						
Загальний білок, г/л	64,4±2,2	60,2±1,4	62,5±3,1	63,1±2,4	60,0±2,1	62,4±3,6
Альбуміни, %	19,6±0,8	14,1±0,7 <sup>1</sup>	18,4±0,9 <sup>2</sup>	14,5±0,6 <sup>1,3</sup>	16,5±0,6 <sup>1,2,3</sup>	18,5±0,1 <sup>2</sup>
Глобуліни, %	80,3±0,8	85,9±0,6 <sup>1</sup>	81,9±0,9 <sup>2</sup>	85,5±0,4 <sup>1,3</sup>	83,5±0,4 <sup>1</sup>	81,5±0,6 <sup>2</sup>
Загальні ліпіди, г/л	2,82±0,14	2,90±0,25	2,77±0,17	2,58±0,19	2,52±0,14	2,48±0,20
β-ЛП, г/л	1,42±0,08	1,39±0,13	1,59±0,07	1,24±0,105	1,28±0,05	1,40±0,05
ХС, ммоль/л	2,46±0,11	1,90±0,16 <sup>1</sup>	2,42±0,18 <sup>2</sup>	2,26±0,19 <sup>2</sup>	1,85±0,09 <sup>1,3</sup>	2,37±0,04 <sup>2</sup>
Глікоген, г/кг	18,04±1,57	13,84±0,43 <sup>1</sup>	18,64±0,42 <sup>2</sup>	17,19±0,50 <sup>1,2</sup>	16,94±0,51 <sup>1,2,3</sup>	17,68±0,46 <sup>2</sup>
<b>Хронічний токсичний гепатит</b>						
Загальний білок, г/л	61,4±2,8	64,6±3,5	70,5±1,4	62,3±2,7	59,9±3,1	68,8±4,3
Альбуміни, %	22,2±0,9	17,4±0,8 <sup>1</sup>	20,8±0,5 <sup>2</sup>	21,2±0,2 <sup>2</sup>	11,5±0,7 <sup>1,2,3</sup>	22,6±0,9 <sup>1,2</sup>
Глобуліни, %	77,8±0,7	82,6±0,6 <sup>1</sup>	79,2±0,4 <sup>2</sup>	78,8±0,2 <sup>2</sup>	88,5±0,7 <sup>1,2,3</sup>	77,4±0,9 <sup>1,2</sup>
Загальні ліпіди, г/л	4,64±0,18	4,10±0,31	4,60±0,23	4,60±0,21	3,95±0,18	4,38±0,08
β-ЛП, г/л	1,45±0,09	1,00±0,09 <sup>1</sup>	1,62±0,10 <sup>1,2</sup>	1,44±0,09 <sup>2</sup>	1,47±0,06 <sup>2</sup>	1,36±0,05 <sup>1,2</sup>
ХС, ммоль/л	2,68±0,12	2,02±0,11 <sup>1</sup>	2,88±0,14 <sup>1,2</sup>	2,95±0,13 <sup>1,2</sup>	2,80±0,16 <sup>2</sup>	2,64±0,07 <sup>2</sup>
Глікоген, г/кг	36,10±2,36	22,84±1,71 <sup>1</sup>	32,84±2,30 <sup>2</sup>	30,44±1,82 <sup>1,2</sup>	28,24±1,61 <sup>1,3</sup>	32,62±0,55 <sup>1,2</sup>
<b>Медикаментозний токсичний гепатит</b>						
Загальний білок, г/л	64,2±6,8	60,2±4,1	63,7±6,1	68,3±5,7	69,0±3,9	63,6±3,6
Альбуміни, %	25,5±2,2	21,9±0,8 <sup>1</sup>	23,4±1,6 <sup>1,2</sup>	20,6±1,5 <sup>1</sup>	22,9±1,4 <sup>1,2</sup>	23,6±2,3 <sup>1,2</sup>
Глобуліни, %	74,5±2,1	78,1±0,8 <sup>1</sup>	76,6±1,6 <sup>1,2</sup>	79,4±1,5 <sup>1,2</sup>	77,1±1,4 <sup>1,2</sup>	76,4±2,3 <sup>1,2</sup>
Загальні ліпіди, г/л	2,68±0,17	2,34±0,20	2,78±0,16	2,57±0,30	2,34±0,41	2,50±0,07
ХС, ммоль/л	2,41±0,12	1,82±0,09 <sup>1</sup>	2,37±0,20 <sup>2</sup>	1,91±0,18 <sup>1,3</sup>	2,69±0,23 <sup>2</sup>	2,44±0,06 <sup>2</sup>
β-ЛП, г/л	1,48±0,11	1,15±0,07 <sup>1</sup>	1,34±0,12 <sup>2</sup>	1,11±0,06 <sup>1,3</sup>	1,36±0,05 <sup>2</sup>	1,36±0,04 <sup>1,2</sup>
Глікоген, г/кг	32,80±2,36	22,84±3,71 <sup>1</sup>	32,81±2,24 <sup>2</sup>	31,46±0,82 <sup>2</sup>	24,24±1,61 <sup>1,3</sup>	32,68±1,26 <sup>2</sup>

Примітки: 1. <sup>1</sup> – p<0,05 відносно інтактних тварин;

2. <sup>2</sup> – p <0,05 відносно контролю.

**Висновки.** Виявлена терапевтична різниця у впливі препаратів із гепатопротекторною дією є підставою для їх диференційованого призначення при корекції токсичних гепатитів. Перс-

пективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у проведенні порівняльного аналізу впливу препаратів з гепатопротекторною дією на секреторну функцію печінки.

#### Література

1. Вірусні гепатити і рак печінки / Андрейчин М. А., Дрижак В. І., Рябоконе О. В., Копча В. С. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – 320 с.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol.— 2012. – Vol. 57. – P. 1–19.
3. Moseley R. Liver and biliary tract / Moseley R. // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 19. – P. 181–184.
4. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 44–84.
5. Дроговоз С. М. Експериментальне обґрунтування альтернативи вибору гепатопротекторів / С. М. Дроговоз, Т. В. Бородин, Л. В. Деримедвідь // Ліки. – 1998. – № 5. – С. 32–35.
6. Economic Assessment of an Anti-HCV Screening Program in Italy / R. Matteo, S. Coretti, A. Gasbarrini [et al.] // Value in Health. – 2013. – Vol. 16. – P. 965– 972.
7. Jaeschke H. Mechanisms of hepatotoxicity / H. Jaeschke, G.J. Gores, A. I. Cederbaum // Toxicol. Sci. – 2002. – Vol.66. – P. 166–176.
8. Kleiner D. E. The pathology of drug-induced liver injury / D. E. Kleiner // Semin. Liver Dis. – 2009. – № 29(4). – P. 364–372.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 538 с.
10. Скакун Н. П. Использование антиоксидантов для лечения больных туберкулёзом / Н. П. Скакун // Фармакол. и токсикол. – 1991. – № 1. – С. 80–84.

11. Стец В. Р. Експериментальна терапія тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліном / Стец В. Р., Мазур І. А., Книш Є. Г. // Ліки. – 1995. – № 1. – С. 80–82.  
 12. Ефективність нового українського препарату «Амі-

зон» при хронічному токсичному гепатиті та його вплив на показники пероксидації ліпідів і системи антиоксидантного захисту / В. М. Фролов, В. О. Терьошин, Т. А. Бухтіарова [та ін.] // Ліки. – 2000. – № 5. – С. 3–6.

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ С ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Я. С. Гудивок<sup>1</sup>, Л. Н. Шеремета<sup>1</sup>, М. Г. Аравицкая<sup>2</sup>, Н. И. Кукурудз<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ивано-Франковский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>ГВУЗ «Прикарпатский национальный университет имени Василия Стефаника»

**Резюме:** статья посвящена исследованию сравнительной фармакотерапевтической эффективности современных препаратов с гепатопротекторной активностью (амизона, силибора, б-токоферола ацетата и тиотриазолина) для лечения экспериментальных токсических гепатитов. Исследование проведено на трех моделях токсических гепатитов (острого тетрахлорметанового, алкогольного тетрахлорметанового, медикаментозного изониазид-рифампицинового). Установлено, что препараты проявили гепатопротекторный эффект за счет коррекции нарушенных процессов белкового, жирового и углеводного обмена. Установленная разница в действии гепатопротекторов обеспечивает их дифференцированное назначение в клинике внутренних болезней.

**Ключевые слова:** гепатопротекторы, токсические гепатиты, лечение.

## INFLUENCE OF MEDICATIONS WITH HEPATOPROTECTIVE ACTION ON THE STATE OF METABOLISM IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Ya. S. Hudyvok<sup>1</sup>, L. M. Sheremeta<sup>1</sup>, M. H. Aravitska<sup>2</sup>, N. I. Kukurudz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University

<sup>2</sup> SHEI «Precarpathian National University by Vasyl Stefanyk»

**Summary:** to research the comparative pharmacotherapeutic efficacy of modern drugs with hepatoprotective activity (amizon, silibora, б-tocopherol acetate and tioriazolin) for the treatment of experimental toxic hepatitis was dedicated in the article. The study was conducted in three models toxic hepatitis (acute carbon tetrachloride hepatitis, alcohol-carbon tetrachloride chronic hepatitis, drug-induced isoniazid-rifampicine hepatitis). It was established that drugs showed hepatoprotective effect by correcting disturbed processes of protein, fat and carbohydrate metabolism. Installed difference in action hepatoprotectors provides differentiated their appointment in the clinic of internal diseases.

**Key words:** hepatoprotectors, toxic hepatitis, treatment.

Отримано 17.12.14