

ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЛИПРОКСОЛА

А. С. Саратиков¹, Ю. А. Литвиненко¹, В. Н. Буркова², А. И. Венгеровский¹, В. С. Чучалин¹

В экспериментах на крысах с токсическим поражением печени тетрахлорметаном установлена высокая гепатозащитная активность липроксола, состоящего из эплира и лохеина в соотношении 1:12. Препарат ингибирует процессы липопероксидации, стимулирует экскреторную и антиоксидантную функции печени, ослабляет гиперферментемию, нормализует состав мембранных фосфолипидов.

Ключевые слова: гепатопротекторы, липроксол, лохеин, эплир

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы группа гепатопротекторов пополнилась новыми оригинальными отечественными препаратами, применяемыми для профилактики и патогенетической терапии заболеваний гепатобилиарной системы, — эплиром и лохеином [1 – 3, 5 – 7]. Эплир представляет экстракт полярных липидов озерного осадка, содержащий фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, каротиноиды, ненасыщенные жирные кислоты. Лохеин — экстракт надземной части интродуцированной солянки холмовой (*Salsola collina* Pall.), содержит глицинбетаин, флавоноиды, кетодикарбоновые кислоты, стерины и их гликозиды, соли калия, кальция, магния, алюминия, кремния. Терапевтический эффект обоих препаратов обусловлен их антиоксидантными свойствами, способностью восстанавливать нормальный спектр мембранных фосфолипидов, улучшать антиоксидантную и экскреторную функции печени.

Нами выявлено усиление антиоксидантных и гепатопротективных свойств лохеина и эплира при совместном применении. Они являются синергистами в модельной реакции окисления кумола в присутствии инициатора окисления азобисизобутиронитрила. В опытах на мышах с CCl_4 -гепатитом композиции, состоящие из эплира и лохеина, сокращают продолжительность гексеналового сна по сравнению с соответствующими показателями при гепатите, препятствуют развитию жировой дистрофии паренхимы печени [4].

Исходя из этих данных, разработан комплексный гепатопротектор липроксол, содержащий эплир и лохеин в соотношении 1:12, что соответствует сочетанию 1/3 оптимальной эффективной дозы (ЭД) эплира и 2/3 ЭД лохеина (для крыс ЭД эплира составляет 30 мг/кг, лохеина — 200 мг/кг).

В настоящем сообщении представлены результаты изучения гепатопротективных свойств липроксола в сравнении с лохеином и эплиром при поражении печени тетрахлорметаном, гепатотоксином, преобразуемым при участии цитохрома P-450 в свободные радикалы и электрофильные интермедиаты, инактивирующие ферменты эндоплазматического ретикулаума [9].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 170 белых крысах самцах массой 200 – 220 г, которых содержали на стандартной диете при естественном световом режиме и свободном доступе к воде пище. Острый гепатит вызывали введением в желудок 1,25 мл/кг тетрахлорметана в 50% масляном растворе в течение 4 дней. Липроксол, эплир и лохеин в ранее установленных оптимальных дозах (130, 30 и 200 мг/кг соответственно) вводили в желудок крысам в форме суспензии на 1% крахмальной слизи за 2 ч до гепатотоксина. Животные контрольной группы (не леченые) получали CCl_4 и эквивалентное с гепатопротекторами количество растворителя. Крыс декапитировали под эфирным наркозом. Гепатозащитный эффект препаратов оценивали по влиянию на выживаемость животных, длительность гексеналового сна (60 мг/кг внутривенно), морфологические (количество некротизированных гепатоцитов, степень жировой дистрофии) и биохимические показатели печени и сыворотки крови. По ранее описанным методикам [3, 6] в сыворотке крови определяли ретенцию бромсульфалеина (БСФ) через 45 мин после внутривенной инъекции красителя, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего и конъюгированного билирубина, липидов, белка; в липидных экстрактах печени — содержание диеновых конъюгатов (ДК), оснований Шиффа, общее количество и содержание отдельных фракций фосфолипидов; в гомогенатах печени — кинетику образования аскорбат- и НАДФ Н-зависимого малонового диальдегида (МДА); в микросомальной фракции — содержание цитохромов P-450 и P-420. Стабильность цитохрома P-450 оценивали по его превращению в цитохром P-420 в процессе инкубации микросом в течение 10 мин при 37°C.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Липроксол, лохеин и эплир предотвращают гибель животных (в контрольной группе крыс, отравленных CCl_4 , выживаемость животных составляла 87%). Токсический гепатит характеризуется удлинением гексеналового сна в 2 раза — до 45,8 мин (в норме — 22,4 мин), дискомплексацией печеночных пластинок,

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. С. Саратиков) Сибирского медицинского университета, Томск, 634050, Московский тракт, 2.

² Институт химии нефти СО РАН, Томск, 634055, просп. Академический, 3.

отеком вокрутсинусоидных пространств, лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией и накоплением в центральной и периферической зонах печеночной доли капли нейтрального жира (степень ожирения 4,87 балла), колликвационным некрозом 16,1% гепатоцитов (в норме — 0,8%). Исследуемые препараты препятствовали нарушению гистоархитектоники печени, существенно уменьшали стеатоз (до 3,64, 3,75 и 4,3 баллов соответственно), количество некротизированных гепатоцитов (до 2,8, 4,9 и 5,1%) и длительность гексеналового сна (до 25,2, 31,2 и 35,1 мин соответственно). Более выраженный эффект проявляет липроксол, который статистически достоверно превосходит эплир и лохеин по антинекротическому действию в 1,8 и 1,7 раза, замедлению биотрансформации гексенала в 1,4 и 1,2 раза соответственно.

Более высокая гепатопротективная активность липроксола получила подтверждение при оценке его влияния на синдромы цитолиза и холестаза. Развитие CCl_4 -гепатита сопровождалось увеличением активности в крови АлАТ, АсАТ и ЩФ в 3,7, 2,6 и 4,1 раза соответственно, повышением ретенции БСФ в 4,1 раза, содержания общего билирубина в 3,3 раза, билирубина-глюкуронида в 2,1 раза (таблица). Коэффициент глюкуронирования билирубина (отношение содержания билирубина, конъюгированного с глюкуроновой кислотой, к общему количеству пигмента) снижался до 53% (в норме — 83%).

Липроксол превосходит эплир и лохеин по степени предупреждения нарушений цитоплазматических мембран. Под его влиянием активность специфических маркеров цитолиза АлАТ и АсАТ повышалась лишь на 44 и 32% по сравнению с соответствующими

Влияние липроксола, эплира и лохеина на метаболические показатели сыворотки крови и печени крыс при CCl_4 -гепатите (M m)

Показатель	Интактные животные		CCl_4 -гепатит		Липроксол + CCl_4		Эплир + CCl_4		Лохеин + CCl_4	
<i>Сыворотка крови</i>										
Ретенция БСФ, %	2,7	0,37	11,1	1,03*	3,6	0,89*	4,1	0,92*	4,4	0,40*
АлАТ, мккат/л	0,50	0,04	1,86	0,05*	0,72	0,02*	0,96	0,03*	1,14	0,04*
АсАТ, мккат/л	0,65	0,04	1,71	0,04*	0,86	0,03*	1,04	0,02*	1,11	0,03*
ЩФ, Ег/л	209	12	861	49*	238	3,2*	266	8,8*	340	21*
Билирубин, мкмоль/л:										
общий	11,0	0,45	36,1	0,83*	15,2	0,37*	15,9	0,61*	18,2	0,69*
глюкуронид	9,1	0,30	19,3	0,36*	11,4	0,15*	11,4	0,29*	12,4	0,30*
Липиды, г/л	3,80	0,17	18,10	0,71*	4,22	0,16*	6,14	0,21*	7,44	0,30*
Белок, г/л	79,6	0,68	54,8	2,70*	69,7	2,05*	63,7	1,16*	73,3	2,11*
<i>Гомогенат</i>										
ДЖ, ед. опт. пл./мг липидов	0,34	0,05	0,76	0,06*	0,4	0,02*	0,5	0,07*	0,4	0,04*
Основания Шиффа, отн.ед./мг липидов	3,1	0,2	9,9	0,4*	4,6	0,3*	5,3	0,1*	5,0	0,3*
МДА, нмоль/мг белка мин:										
неферментат	9,0	0,5	24,2	0,5*	11,7	0,5*	18,9	0,5*	14,4	0,4*
ферментат	13,3	0,5	33,2	0,5*	21,5	0,5*	26,9	0,5*	17,9	0,4*
Фосфолипиды, мг/г	13,7	0,57	24,3	1,11*	18,8	1,30*	19,4	0,87*	25,5	0,93
Фосфатидилэтаноламин, %	19,1	0,92	9,8	0,52*	15,8	0,74*	13,2	0,67*	10,8	0,50
Фосфатидилхолин, %	48,2	1,43	26,8	1,02*	38,8	1,46*	38,6	1,63*	30,2	1,14*
Кардиолипин, %	7,51	1,23	18,1	0,77*	16,4	0,96	17,80	0,83	18,6	0,84
<i>Микросомы</i>										
Цитохромы, нмоль/мг белка										
P-450	0,72	0,03	0,43	0,02*	0,75	0,03*	0,60	0,03*	0,51	0,02*
P-420		0	0,22	0,01*		0*	0,15	0,01*	0,27	0,02*
Цитохромы (инактивир), нмоль/мг белка										
P-450	0,49	0,02		0*	0,58	0,03*	0,45	0,02*	0,32	0,04*
P-420	0,21	0,01	0,68	0,03*	0,16	0,01*	0,27	0,02*	0,42	0,02*

Примечание. Звездочка — различия статистически значимы ($p < 0,05$) для CCl_4 — по сравнению с интактными животными, для липроксола, лохеина и эплира — по отношению к CCl_4 ; 0 — не определяется в пределах чувствительности прибора. Представлены средние данные 7–9 определений.

показателями у интактных животных. Липроксол и эплир в равной степени (превышающей эффект лохеина) устраняли расстройства экскреторной функции печени: препятствовали увеличению в сыворотке крови содержания общего и конъюгированного билирубина (повышение на 40 и 25% по отношению к норме), а также ретенции БСФ (увеличение на 33%). Вместе с тем липроксол эффективнее эплира и лохеина препятствовал поступлению в кровь маркера холестаза — ЩФ (увеличение по сравнению с нормой на 14%) (см. таблицу).

Липроксол и лохеин превосходят эплир по антиоксидантной активности. Так, у животных контрольной группы под влиянием CCl_4 , который является прооксидантом и интенсифицирует процессы липопероксидации, в гомогенатах печени отмечено накопление ДК в 2,2 раза, оснований Шиффа — в 3,2 раза, ускорение продукции аскарбат- и НАДФ Н-зависимого МДА — в 2,7 и 2,5 раза соответственно. Липроксол в большей степени, чем лохеин и эплир, ингибировал генез МДА (в 2, 1,7 и 1,3 раза соответственно) и в равной степени с лохеином предотвращал избыточное образование ДК и оснований Шиффа, уменьшая эти показатели в 1,9 – 2,2 раза (см. таблицу).

Липроксол улучшает показатели липидного метаболизма печени. Интоксикация тетрахлорметаном сопровождалась снижением в 1,3 раза общего содержания фосфолипидов и глубокими изменениями их спектра: уменьшением количества фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, возрастанием доли кардиолипина и сфингомиелина. Липроксол и эплир в большей степени, чем лохеин, позволяют сохранить на близком к норме уровне содержание суммы фосфолипидов, фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина (см. таблицу).

Липроксол эффективнее эплира и лохеина улучшает антиоксидационную функцию печени при гепатите. CCl_4 вызывает снижение в микросомальной фракции печени уровня цитохрома Р-450 на 60% в результате конверсии в функционально инертный цитохром Р-420. Цитохром Р-450 отравленных животных становится малостабильным, к 10-й минуте тепловой инкубации в микросомах обнаруживается только цитохром Р-420. Липроксол существенно превосходит эплир и лохеин по степени предотвращения конверсии цитохрома Р-450 в Р-420, сохраняя его содержание на уровне нормы. Этот эффект сохраняется и на фоне тепловой инактивации цитохрома Р-450. По-видимому, он связан, с одной стороны, с более значительным антиокси-

дантным действием липроксола и его ингибирующим влиянием на фосфолиполиз, с другой — с поступлением в мембраны гепатоцитов фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, что стабилизирует -спираль пептидного компонента цитохрома Р-450.

Таким образом, липроксол является перспективным гепатопротектором, превосходящим составляющие его компоненты — эплир и лохеин по эффективности (ингибирование образования продуктов ПОЛ, стимуляция антиоксидационной и экскреторной функции печени, ослабление синдрома цитолиза гепатоцитов) при CCl_4 -гепатите. Очевидно, синергизм обусловлен тем, что лохеин, как прямой ингибитор ПОЛ, предохраняет мембраны гепатоцитов от деструкции, а эплир обогащает их собственными фосфолипидами (фосфатидилхолином и фосфатидилэтаноламином) [8].

ВЫВОДЫ

1. Липроксол является эффективным гепатопротектором, превосходящим входящие в его состав эплир и лохеин по степени благоприятного влияния на структурно-метаболические показатели печени при CCl_4 -гепатите.

2. Механизм гепатопротективного влияния липроксола обусловлен его антиоксидантным действием, восстановлением нормального спектра мембранных фосфолипидов, улучшением антиоксидационной функции печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. И. Белобородова, А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, А. А. Шаловай, *Клин. мед.*, **78**(6), 56 – 59 (2000).
2. Э. И. Белобородова, В. Н. Буркова, А. И. Венгеровский и др., *Сиб. журн. гастроэнтерол. и гепатол.*, **1**(6), 291 – 292 (1998).
3. А. И. Венгеровский, И. М. Седых, Т. В. Власова, А. С. Саратиков, *Раст. ресурсы*, № 3, 95 – 99 (1993).
4. Ю. А. Литвиненко, *Науки о человеке — Сборник статей молодых ученых и специалистов*, Л. М. Огородова, Л. В. Каплевич (ред.), СГМУ, Томск (2000), с. 140.
5. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, О. В. Паульс, И. М. Седых, *Фармакол. и токсикол.*, **53**(5), 42 – 45 (1990).
6. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, В. С. Чучалин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **24**(6), 38 – 40 (1990).
7. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 1, 8 – 11 (1995).
8. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, *Бюл. экспер. биол.*, **127**(4), 392 – 394 (1999).
9. D. Johnston and C. Kroening, *Pharmacol. Toxicol.*, **83**(6), 231 – 239 (1998).

Поступила 16.02.2001

STUDY OF THE HEPATOPROTECTOR PROPERTIES OF LIPOXOL

A. S. Saratikov¹, Yu. A. Litvinenko¹, V. N. Burkova², A. I. Vengerovskii¹ and V. S. Chuchalin¹

¹ Pharmacology Department, Siberian Medical University, Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

² Institute of Petrochemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, pr. Akademicheskii 3, Tomsk, 634055 Russia

The experiments on rats with a model toxic liver damage (tetrachloromethane hepatitis) showed evidence of a high hepatoprotector activity of liproxol, representing a combination of eplir and lokhein mixed in a 1 – 12 ratio. Liproxol inhibits lipid peroxidation, stimulates the excretory and detoxicant functions of liver, reduces hyperfermentation, and normalized membrane phospholipid composition.