

УДК: 615.21: 616.36-008.6

Р.В. Луценко, к. мед. н., асистент.

ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕЙРОТРОПНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ПОРУШЕННЯХ ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО СТРЕСУ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Стрес – це системна реакція організму на негативні чинники зовнішнього середовища, яка за певних умов призводить до функціональних і структурних розладів у ЦНС та периферичних органах [12]. Одним з ефекторних органів який активно реагує на вплив надзвичайних факторів, є печінка [4]. При стресі змінюється функціональна активність органу, порушується вуглеводний, енергетичний і білковий обмін, підвищується перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) [17]. Але не вирішеним є питання про можливість фармакокорекції і фармакопрофілактики цих порушень нейротропними засобами. До числа нейротропних засобів, які мають центральні стреспротективні і периферичні метаболічні властивості належить пірацетам [4], церебролізин [14] і мексидол [2]. Однак вплив цих препаратів на дезінтоксикаційну і білірубінутворюючу функцію печінки за умов гострого стресу не досліджений.

Мета роботи – вивчити ефективність пірацетаму, церебролізину і мексидолу при порушеннях дезінтоксикаційної і білірубінутворюючої функції печінки за умов гострого стресу.

Матеріали та методи. Експерименти проведено на 49 нелінійних білих щурах-самцях масою 200 - 250 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Гострий стрес моделювали шляхом іммобілізації щурів на спині протягом 3-х годин. Для попередження стресорних порушень за 30 хв до початку стресу внутрішньоочеревинно вводили пірацетам (100 мг/кг) (фармацевтична фірма “Дарниця”, Київ, Україна), церебролізин (0,1 мл/кг) (EBEWE, Унтерах, Австрія) та мексидол (100 мг/кг) (“Наука-Центр Фарма”, Москва, Росія). Щури контрольної групи одержували 0,9 % стерильний розчин натрію хлориду. Через 1,5 год після завершення дії стресорного фактору

функціональний стан печінки оцінювали за допомогою бромсульфалеїну ("Merck", Німеччина), який вводили в бокову вену хвоста з розрахунку 20 мг/кг маси тіла [5]. Потім щурів піддавали евтаназії під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) шляхом забору крові з серця до його зупинки. В сироватці крові визначали рівень загального білірубіну та його фракцій [8], в гомогенатах печінки визначали вміст піровиноградної і молочної кислот [1] та глікогену [16]. У печінці визначали показники ПОЛ і антиоксидантного захисту: вміст продуктів, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБКАП) [17]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок. З метою аналізу механізмів захисного впливу нейротропних засобів при стресі використовували метод попарної лінійної кореляції за допомогою статистичної програми Statistica for Windows версія 6.0 (Stat Soft) [3].

Результати дослідження та їх обговорення. Розвиток стрес-синдрому призводив до підвищення рівня бромсульфалеїну на 2-ій хв дослідження в 3,4 рази і викликав вірогідне зростання концентрації загального білірубіну в сироватці крові порівняно з таким у інтактних тварин (таблиця). Це відбувалось за рахунок непрямого білірубіну, який збільшився в 1,3 рази, тоді як вміст прямого білірубіну залишився на рівні показників щурів інтактною групи.

Таким чином, у білих щурів у ранньому післястресорному періоді порушувалась дезінтоксикаційна функція печінки, у вигляді уповільнення захоплення бромсульфалеїну. Також відбувалось порушення екскреторної функції печінки, що підтверджувалось підвищенням концентрації загального і непрямого білірубіну в сироватці крові. Імовірно, це свідчило про порушення механізмів кон'югації бромсульфалеїну з глутатіоном, який відіграє провідну роль у виведенні барвника.

Співставляючи підвищену концентрацію загального і непрямого білірубіну в сироватці крові зі зростанням рівня ПОЛ при стресі, можна дійти висновку, що відбувається не тільки ушкодження мембран гепатоцитів, а й порушується функціонування мембранозв'язаних транспортних систем,

пов'язаних з захопленням непрямого білірубіну. На користь перекисних механізмів цих стресорних змін свідчить існування міцної вірогідної кореляції між вмістом ТБКАП і концентрацією непрямого білірубіну в сироватці крові ($r = 0,89$).

Провівши паралелі між інтенсивністю ПОЛ і станом АО захисту можна припустити, що одним із механізмів порушення дезінтоксикаційної функції печінки на фоні стресіндукованого ПОЛ, є посилена витрата та порушення синтезу глутатіону, який відіграє провідну роль у детоксикаційних реакціях органу [13]. Наша думка підтверджується появою прямого вірогідного зв'язку між вмістом ТБКАП і рівнем бромсульфалеїну в сироватці крові тварин, підданих стресу ($r = 0,75$).

Профілактичне застосування пірацетаму при гострому стресі сприяло зниженню концентрації бромсульфалеїну в 1,8 рази порівняно з такою у контролі (див. табл.). Препарат запобігав розвитку гіпербілірубінемії, про що свідчило зменшення вмісту загального білірубіну в сироватці крові в 1,4 рази. Це супроводжувалось вірогідним зменшенням концентрації непрямого білірубіну на фоні сталого рівня його прямої фракції (див. табл.).

Покращення стану печінки на фоні профілактичного застосування пірацетаму у вигляді активації механізмів детоксикації і коньюгації, імовірно, відбувається шляхом оптимізації енергозабезпечення зазначених процесів, а також за рахунок антиоксидантної дії препарату, яку він виявляє в печінці. [11]. Важливим механізмом дії пірацетаму є зниження рівня лактату в печінці і сироватці крові тварин, підданих стресу [10]. Такий розвиток процесів створює сприятливі передумови для підтримання нормального рН і відповідного оптимуму реакції середовища для функціонування специфічних печінкових ферментів. Підтвердженням справедливості цих міркувань можна вважати існування міцних вірогідних кореляцій між вмістом лактату в печінці і рівнем загального білірубіну в сироватці крові ($r = - 0,70$), а також між вмістом лактату і рівнем бромсульфалеїну в сироватці крові ($r = - 0,71$).

Запобіжне введення церебролізину щурам коригувало дезінтоксикаційну функцію печінки та процеси кон'югації і екскреції в гепатоцитах. Про це свідчило зменшення концентрації бромсульфалеїну в сироватці крові в 1,4 рази порівняно з такою без препарату та зниження рівня загального білірубіну в 1,5 рази. На цьому фоні концентрація прямого білірубіну в сироватці крові не змінилась, але рівень непрямого білірубіну знизився в 1,8 рази порівняно з показниками підданих стресу щурів (див. табл.).

Такий розвиток процесів був подібний до змін дезінтоксикаційної функції печінки під впливом пірацетаму, але менш виражений. В той же час церебролізін не поступався пірацетаму за впливом на білірубінотворюючу функцію органу.

Запобіжне введення мексидолу позитивно впливало на дезінтоксикаційну функцію печінки стресованих щурів (див. табл.). За цих умов концентрація бромсульфалеїну в сироватці крові зменшувалась в 1,7 рази порівняно з такою без корекції. Вплив препарату характеризувався вірогідним зниженням концентрації загального білірубіну в сироватці крові на фоні незмінного рівня прямого білірубіну. Водночас вміст непрямого білірубіну знизився в 1,6 рази порівняно зі стресом без корекції (див. табл.).

Вищезазначене вказує на поліпшення процесів дезінтоксикації під впливом препарату, які можуть бути пов'язані з використанням відновленого глутатіону [6]. Іншим механізмом профілактичного впливу мексидолу на дезінтоксикаційну функцію печінки при гострому стресі, вочевидь, є його дія на процеси обміну вуглеводів. Адже нами раніше показано, що препарат здатен попереджувати зменшення запасів глікогену і глюкози в печінці та сироватці крові стресованих тварин [10]. На користь цієї думки свідчило формування міцних кореляцій між вмістом глікогену в тканині печінки і концентрацією прямого білірубіну ($r = - 0,70$) та рівнем бромсульфалеїну ($r = 0,73$) в сироватці крові. Можна припустити, що енергизуючий вплив мексидолу на гепатоцити, за рахунок безпосередньої стимуляції циклу Кребса [9], а також антиоксидантна

активність препарату [7] підтримують дезінтоксикаційну функцію печінки на належному рівні.

Як бачимо, пірацетам, церебралізін і мексидол ефективно корегували дезінтоксикаційну і білірубінутворюючу функції органу за умов гострого стресу. Спільним у механізмах цієї профілактичної дії препаратів є їх зв'язки зі змінами вуглеводного обміну, процесів ПОЛ і антиоксидантного захисту в органі під впливом досліджуваних засобів.

Одержані результати розширюють уявлення про фармакодинаміку нейротропних засобів і експериментально обґрунтовують доцільність застосування пірацетаму і мексидолу, як найбільш ефективних засобів, для профілактики ушкоджень печінки стресорного генезу. Ці нейротропні засоби, вочевидь, можуть бути використані не тільки при стресорних ушкодженнях печінки, а і в комплексній терапії іншої патології гепатобіліарної системи.

ВИСНОВКИ :

1. Гострий іммобілізаційний стрес порушує дезінтоксикаційну і білірубінутворюючу функцію печінки.
2. Пірацетам і мексидол попереджали порушення дезінтоксикаційну і білірубінутворюючу функцію печінки при гострому стресі більш виражено, ніж церебралізін.
3. Спільним у механізмах профілактичної дії препаратів є їх вплив на процеси вуглеводного обміну і пероксидації в органі.

Вплив нейротропних засобів на дезінтоксикаційну функцію печінки
при стресі ($M \pm m$)

Група тварин	Бромсуль- фалеїн, мкмоль/л	Загальний білірубін, мкмоль/л	Прямий білірубін, мкмоль/л	Непрямий білірубін, мкмоль/л
1. Інтактні (9)	20,8 \pm 2,74	14,3 \pm 1,1	4,43 \pm 0,31	9,9 \pm 0,81
2. Стрес (контроль) (10)	70,9 \pm 9,38	17,9 \pm 0,69	4,72 \pm 0,35	13,1 \pm 0,79
P_{1-2}	<0,001	<0,05	>0,25	<0,02
3. Стрес+пірацетам (10)	35,5 \pm 3,94	12,0 \pm 0,93	3,72 \pm 0,37	8,3 \pm 0,75
P_{2-3}	<0,02	<0,01	>0,25	<0,002
4. Стрес+церебролізин (10)	51,8 \pm 3,56	12,0 \pm 1,45	4,79 \pm 0,63	7,19 \pm 0,88
P_{2-3}	<0,1	<0,01	>0,25	<0,001
3. Стрес+мексидол (10)	36,5 \pm 3,69	13,2 \pm 1,37	4,84 \pm 0,56	8,3 \pm 0,98
P_{2-3}	<0,01	<0,01	>0,25	<0,01

Примітка. В таблиці в дужках наведено кількість тварин у групі.

1. Биохимия: практикум / Н.Е. Кучеренко, Ю.Д. Бабенюк, А.Н. Васильев и др. - К.: Вища школа, изд-во при Киев. ун-те, 1988. - 128 с.
2. Воронина Т.А. Роль синаптической передачи в процессах памяти, нейродегенерации и механизме действия нейротропных препаратов // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2003. - Т.66, № 2. - С. 10-14.
3. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум. - СПб:Питер, 2001.- 480с.
4. Заводская И.С., Сапронов Н.С., Бульон В.В., Хныченко Л.К. Экспериментальное обоснование фармакотерапии сердечно-сосудистой и гастродуоденальной патологии, вызванной экстремальными воздействиями на организм // Вестн. РАМН. - 1998. - №1. - С. 23-26.
5. Израйлет Л. И., Соломинский В.Н., Шубаева Т.Н. Слинько В.Н. Модификация бромсульфалеиновой пробы для изучения функционального состояния печени у крыс // Гигиена и санитария. - 1976. - №3. - С. 59-61.
6. Инчина В.И., Зорькина А.В., Винтин Н.А. и др. Защитный эффект мексидола при хроническом стрессе // Тез. докл. III Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". - М.: РЦ "Фармединфо", 1996. - С. 266.
7. Клебанов Г. И., Любицкий О.Б., Васильева О.В. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Вопр. мед. химии. - 2001. - Т.47, вып.3. - С. 288-300.
8. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др.; Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина. - 1987. - 368 с.
9. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия. Вестн. РАМН. – 1999. - №3. – С.18-25.
10. Луценко Р.В. Пірацетам, мексидол та церебралізін у корекції порушень обміну глюкози за умов гострого стресу // Ліки. - 2001. - №5-6. - С. 97-100.
11. Луценко Р.В. Особливості антиоксидантної дії пірацетаму в дослідях *in vitro* // Медична хімія. - 2002. - Т.4, №1. - С. 56-58.

12. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 2000. - №. 4. - С. 21-31.
13. Харченко В.В. Вільнорадикальне окислення та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити // Міжвідомчий збірник "Гастроентерологія." - 2001, - вип.32. - С. 504-509.
14. Юнусова Г.Д. Эффективность диспансеризации и хирургического лечения больных глаукомой // Вест. офтальмологии. - 2000. - Т.116, №2.- С. 22-24.
15. Jialal I., Freeman D., Grundy S.M. Varying susceptibility of different LDLs to oxidative modification. Arterioscler. Tromb. – 1991. - №11. – P. 482-488.
16. Seifter S. et al. The Estimation of Glycogen with the antrone Reagent // Arch. Biochem. - 1950. - Vol.25. - P. 191.
17. Seckin S., Alptekin N., Dogru-Abbasoglu S. et al. The effect of chronic stress on hepatic and gastric lipid peroxidation in long-term depletion of glutathione in rats // Pharmacol. Res. - 1997. - Vol.36, №1. - P. 55-57.

Р.В. Луценко

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ
ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЙ И БИЛИРУБИНООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ
ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО СТРЕССА

В экспериментах на белых крысах-самцах изучено нарушение дезинтоксикационной и билирубинообразующей функции печени в условиях острого стресса и при коррекции пирарцетамом (100 мг/кг), церебролизином (0,1 мл/кг) и мексидолом (100 мг/кг). Показано, что предварительное введение нейротропных препаратов предупреждало нарушения дезинтоксикационной и билирубинообразующей функции печени при остром стрессе. Общим в механизмах профилактического действия изученных препаратов является нормализация углеводного обмена и процессов пероксидации в органе.

R.V. Lutzenko

THE EFFECTIVENESS OF NEUROTROPIC REMEDIES IN DISORDERS OF
LIVER DESINTOXICATIVE AND BILIRUBINFORMING FUNCTIONS UNDER
CONDITIONS OF ACUTE STRESS

In experiments on albino male rats it was studied the disorder of liver desintoxication and bilirubin-forming functions under conditions of acute stress and its correction by piracetam (100 mg/kg), cerebrolysin (0,1 mg/kg) and mexidol (100 mg/kg). It was shown, that preliminary administration of neurotropic drugs prevented disorders of liver desintoxicative and bilirubin-forming functions in acute stress. The normalization of carbohydrates' metabolism and lipid peroxidation in the organ is common mechanism of prophylactic action of investigated remedies.