

Стресорні пошкодження печінки і їх корекція пірацетамом*Т.О. Дев'яткіна, Р.В. Луценко*

Українська медична стоматологічна академія (Полтава)

Патологія печінки займає одне з провідних місць у структурі захворювань травного каналу. Появі патологічних змін в печінці може сприяти дія різних екзо- і ендогенних факторів. Зокрема, стрес негативно впливає на обмін речовин у печінці та порушує її функції [2]. У цих умовах в органі відбувається активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і відповідні зміни антиоксидантного захисту (АОЗ) [8]. Активні метаболіти кисню, які утворюються внаслідок дії стресорних факторів, чинять цитотоксичну дію, яка може стати основою хронічного патологічного процесу в органі [7]. Тому в комплексі профілактичних заходів стресорних пошкоджень печінки важливого значення надають лікарським засобам, які обмежують інтенсивність стрес-реакції і мають периферичні метаболічні властивості. До числа таких належить ноотропний препарат пірацетам (2-окси-1-піролідинілацетамід). Проведені дослідження свідчать про наявність гепатотропних властивостей пірацетаму [1].

Мета роботи – дослідити особливості ПОЛ і АОЗ в печінці та активність ферментів-маркерів пошкодження гепатоцитів у сироватці крові при гострому стресі та його корекції пірацетамом.

Методики та методологія дослідження. Експерименти виконані на 29 безпородних білих щурах-самцях масою 200-250 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Гострий стрес моделювали шляхом жорсткої іммобілізації щурів на спині протягом 3 годин. Для корекції стресорних порушень застосовували пірацетам (100 мг/кг) у вигляді комерційного препарату. Щури контрольної групи одержували 0,9% стерильний розчин натрію хлориду. Пірацетам вводили внутрішньочеревно за 30 хв до стресу. Через 1,5 год після завершення дії стресорного фактора здійснювати евтаназію щурів під тіопенгаловим наркозом (50 мг/кг) шляхом забору крові з серця до його зупинки. В гомогенатах печінки визначали вміст проміжних продуктів ПОЛ, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК), активність каталази [3] і супероксиддисмутази (СОД) [10]. У сироватці крові досліджували активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, гама-глутаматтранспептидази (ГГТ) і альдолази [6]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Ст'юдента.

Результати та обговорення. Гострий іммобілізаційний стрес підвищував рівень проміжних продуктів ПОЛ у гомогенатах печінки в 2,3 рази порівняно з показниками інтактних тварин (табл. 1). За цих умов активність каталази зросла в 1,5 рази і вірогідно знизилась активність СОД.

У сироватці крові стресогенна дія викликала гіперферментемію, а саме: активність АЛТ зросла в 1,9 рази, АСТ – у 1,6 рази порівняно з таким у інтактних тварин. Також підвищилась активність лужної фосфатази в 2 рази, ГГТ – у 2,2 рази і альдолази – у 2,5 рази порівняно з показниками інтактних щурів. Такий розвиток процесів свідчить про стресорну ініціацію ПОЛ у печінці, яка призвела до пошкодження мембран гепатоцитів і порушення їх проникливості та підвищення активності в сироватці крові індикаторних ферментів АЛТ, АСТ і альдолази. Збільшення активності в сироватці крові ферментів ендотелію жовчних протоків – лужної фосфатази і ГГТ характеризує розвиток реактивних змін ендотелію жовчних шляхів та явища внутрішньопечінкового холестазу. Профілактичне застосування пірацетаму вірогідно обмежувало накопичення інтермедіантів ПОЛ, зменшувало каталазну активність в гомогенатах печінки в 1,7 рази, проте активність СОД лишалась без змін порівняно з показниками контрольної групи тварин. В умовах іммобілізації препарат зменшував у сироватці крові активність АЛТ у

1,5 рази, істотно не впливав на активність АСТ і вірогідно знижував активність альдолази порівняно зі стресом без корекції. Активність екскреторних ферментів під дією пірацетаму також зменшилась: лужної фосфатази в 1,6 рази, а ГГТ – у 1,5 рази порівняно з показниками стресованих щурів.

Таблиця 1

Вплив пірацетаму на процеси перекисного окислення в печінці та активність ферментів-маркерів походження гепатоцитів у сироватці крові при гострому стресі (M±m)

Групи тварин	Печінка				Сироватка			
	ТБК-активні продукти ммоль/г	Каталаза, ммоль/хв г	СОД, Од.ак.	АЛТ, ммоль/(г·л)	АСТ, ммоль/(г·л)	Лужна фосфатаза, ммоль/(г·л)	ГГТ, ммоль/(г·л)	Альдо- лаза, Од.
1. Інтактні (n=9)	79,0± 5,71	1,77± 0,18	83,48± 4,30	0,440± 0,063	0,300± 0,037	2,50± 0,121	3,67± 0,244	4,67± 0,485
2. Стрес + 0,9% розчин натрію хлориду (n=10)	179,6± 19,56	2,70± 0,38	70,67± 3,54	0,830± 0,094	0,475± 0,059	5,04± 0,362	8,30± 1,170	11,56± 1,190
P ₁₋₂	<0,001	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,001	<0,01	<0,001
3. Стрес + пірацетам (n=10)	109,1± 7,72	1,61± 0,07	79,58± 4,83	0,556± 0,066	0,439± 0,062	3,14± 0,415	5,46± 0,480	6,95± 0,644
P ₂₋₃	<0,01	<0,02	<0,25	<0,05	>0,25	<0,01	<0,05	<0,01

Обмеження ПОЛ в печінці під дією пірацетаму. Імовірно, є результатом антиоксидантної активності препарату, здатності зв'язувати вільні радикали, підтримувати на належному рівні активність АОЗ ферментів у органі, стимулювати ферментативне окислення та збільшувати енергетичний потенціал тканин в умовах стресу [4]. Зменшення на фоні дії пірацетаму активності ферментів-маркерів пошкодження гепатоцитів у сироватці крові можна пояснити мембранопротективною активністю препарату, здатністю активізувати біосинтез фосфоліпідів, стабілізувати мембрани клітин і нормалізувати роботу К-На-насосу [5]. Корегуючий вплив пірацетаму на активність лужної фосфатази і ГГТ може бути обумовлений також покращенням процесів мікроциркуляції при патологічних змінах в органі [9].

Таким чином, пірацетам в умовах гострого стресу захищає орган від надлишкової пероксидації, обмежує цитоліз гепатоцитів і прояви реактивного холестазу. Протективна дія пірацетаму відкриває перспективи для застосування препарату при стресорних пошкодженнях печінки та іншій патології печінки.

Висновки:

1. Гострий імобілізаційний стрес стимулює ПОЛ в печінці, порушує АОЗ, сприяє розвитку реактивного гепатиту та холестазу.
2. Пірацетам в умовах імобілізації обмежує ПОЛ в гепатоцитах, підвищує активність антиоксидантних ферментів, проявляє мембранопротективну активність і обмежує явища холестазу.

Література:

1. Девяткина Т.А., Важничая Е.М., Луценко Р.В. Особенности процессов перекисного окисления липидов в различных тканях при остром стрессе и его коррекция пиррацетамом и церебролизином // Экспер. и клин. фармакол. - 2000. - Т. 63, №4. - С. 38-41.
2. Экспериментальное обоснование фармакотерапии сердечно-сосудистой и гастродуоденальной патологии, вызванной экстремальными воздействиями на организм / И.С. Заводская, Н.С. Сапронов, В.В. Бульон, Л.К. Хныченко // Вести. РАМН. - 1998. - №1. - С. 23-26.

3. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. - 1988. - №1. - С. 16-19.
4. Кресюн В.И., Рожковский О.Л. Молекулярно-биохимический механизм действия ноотропных средств // Бюл. эксперим. биологии и медицины. -1990. - Т. 110, №7. - С. 58-60.
5. Куликова О.Г., Белявцева Л.М., Ргйхардт Б.А. Современные аспекты поиска эффективных ноотропных средств // Вестн. РАМН. - 1992. - №8. - С. 56-60.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меншиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др.; Под ред. В.В. Меншикова. - М.: Медицина. - 1987. - 368 с.
7. Логинов А.С., Матюшин Б.Л. Цитотоксическое действие активных форм кислорода и механизм развития хронического процесса при её патологии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 1996. - №4. - С. 3-5.
8. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. - М.: Медицина. - 1988. - 253 с.
9. Функционально-морфологические особенности алкогольобусловленной патологии в зависимости от характера интоксикации и коррекция ноотропилом в эксперименте / П.И.Сидоров, Л.Е.Громова, А.Г.Соловьёв и др. // Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 2000. - №3. - С. 17-19.
10. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супер-оксиддисмутазы // Вопр. мед. химии. - 1999. - Т. 45, вып. 3. - С. 263-272.

STRESSORIC LESIONS OF LIVER AND THEIR CORRECTION BY PIRACETAM

T.A.Devyatkina, R.V.Lutzenko

Ukrainian medical stomatological academy (Poltava)

In white male rats it was investigated lipid peroxidation (LP), antioxidative defence (AOD) as well as the activity of marker enzymes of hepatic injury in blood serum under the conditions of acute immobilization stress and its correction by piracetam (100 mg/kg). It was shown, that stressor influence stimulates LP in liver, destroys AOD, causes reactive hepatitis and cholestasis. Piracetam limited the processes of peroxidation in liver, modified antioxidative enzymes' activity, defended cell membranes and increased cholestasis in liver tissue.