

МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПАНТЕНОЛА И L-КАРНИТИНА ПРИ СТЕАТОГЕПАТИТАХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

А.Н. Бородинский, И.К. Дремза, О.В. Коноваленко

ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»,
УО «Гродненский государственный аграрный университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

(Поступила в редакцию 02.06.2011 г.)

Аннотация. Цирроз печени – одна из основных причин смертности. Занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований. Факторы, вызывающие эту патологию, – гепатиты алкогольной и инфекционной этиологии, стеатогепатиты при диабете, ожирении. Цирроз печени приводит к нарушению углеводного обмена в организме к активации свободнорадикальных процессов и ПОЛ, которые играют важную роль в патогенезе поражений печени индуцированных алкоголем. Введение карнитина и пантенола (особенно их смесей) нивелируют изменения углеводного обмена и обладают выраженным мембранотропным и антиоксидантным эффектом.

Summary. A cirrhosis is one of death rate principal causes. Takes the third place after cardiovascular diseases and malignant new growths. The factors causing this pathology – a hepatitis of an alcoholic and infectious aetiology, steatohepatitis at a diabetes, adiposity. The cirrhosis leads to infringement of a carbohydrate exchange in an organism, to activation free-radical processes and the peroxidation of lipids, which play an important role in pathogenesis defects of a liver induced by alcohol. Influence carnitine and pantenol and especially their mixes is levelles a changes of carbohydrate exchange and possess expressed membrane-acting and antioxidant effect.

Введение. Цирроз печени является одной из важнейших причин смертности и занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований [1, 2, 3].

Важнейшим фактором, приводящим к циррозу, является гепатит алкогольной этиологии, стеатогепатиты при диабете, ожирении, а также гепатиты инфекционной этиологии. Жировая инфильтрация является патогенетическим фактором в развитии поражений печени индуцированных этанолом. К жировому перерождению печени приводят как печеночные, так и внепеченочные факторы, такие как активация липолиза в периферических органах, увеличенный синтез жирных кислот и снижение окисления жирных кислот. Наряду с нарушениями липидного обмена наблюдается активация свободнорадикальных процессов и

перекисного окисления липидов, которые также играют важную роль в патогенезе поражений печени индуцированных алкоголем [4, 5].

Хорошо известно, что L-карнитин способен предохранять печень от развития перекисидации липидов. С другой стороны, показано, что производные пантотеновой кислоты ускоряют элиминацию этанола из организма [6, 7].

Можно полагать, что совместное применение пантенола и карнитина будет обладать синергическим эффектом для профилактики и лечения стеатогепатитов алкогольной этиологии. Кроме того, эта комбинация препаратов может противодействовать проявлениям окислительного стресса, влиять на состояние ферментативной и неферментативной систем антиоксидантной защиты, оказывать действие на состояние углеводного обмена.

Цель работы: изучить влияние гепатопротекторного действия пантенола и L-карнитина при стеатогепатитах алкогольной этиологии.

Материалы и методы. В экспериментах были использованы белые крысы самцы массой 150-180 г. Этанол в виде 25% раствора (вес/объем) вводился в дозе 4 г/кг внутривентриально 2 раза в течение месяца (I гр.), контрольной группе животных - внутривентриально эквивалентное количество воды. С 20-го дня интоксикации животные III гр. получали дополнительно карнитин (100 мг/кг, в/ж). Опытные крысы IV гр. получали пантенол (100 мг/кг, в/ж), V гр. - сочетание обоих препаратов в тех же дозах. Эвтаназию крыс проводили декапитацией. В гомогенатах печени животных и плазме крови общепринятыми методами (8) была изучена активность трансаминаз (АЛТ, АСТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД), гексокиназы (ГК), глюкокиназы (ГЛК), а в кислотных гомогенатах - содержание γ -6-ф, малонового альдегида, лактата (МК), пирувата (ПК), оксида азота (NO), (9). Полученные экспериментальные данные статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что в группе животных, получавших этанол, снижена на 20% активность СОД и на 25% активность КАТ. Снижение дисмутации супероксидааниона предполагает увеличение его уровня в клетке. Известно, что супероксид анион способен образовывать с КАТ комплексы, не имеющие ферментативной активности в отношении H_2O_2 , иначе говоря, обратимо ингибировать КАТ реакцию. Алкоголизация приводит к увеличению на 32% содержания NO, что при повышенном уровне супероксидааниона создают оптимальные условия для образования пероксинитрита - важнейшего окси-

данга. Хроническое потребление этанола на 38% увеличивают содержание (МДА).

Таким образом, у животных, хронически получавших этанол, присутствуют все основные признаки оксидативного стресса: ингибирование основных ферментов антиоксидательной системы, активация перекисных процессов. Назначение животным как пантенола, так и карнитина нормализовало КАТ реакцию, в то время как СОД была по-прежнему снижена (15 и 19%, соответственно). Совместное применение обеих препаратов нивелирует активность СОД и КАТ до контрольных величин. Следует отметить, что в группах, получавших карнитин, пантенол и их смесь, было отмечено повышение концентрации NO на 31; 44; 55%, соответственно, что может быть связано с активацией индуцибельной NO-синтазы. Из чего следует, что препараты не изменили ситуацию с повышенной концентрацией NO при хронической алкогольной интоксикации.

Во всех экспериментальных группах животных отмечена активация процессов ПОЛ. Следствием перекисидации мембранных липидов может быть нарушение целостности клеток печени и выход цитозольных ферментов в кровь. Маркерными ферментами алкоголизма являются АЛТ, АСТ, ГГТП. Выявлено, что алкоголизация животных сопровождается резким повышением (до 150%) активности ГГТП и значительным повышением активности АЛТ и АСТ. Такое изменение активности маркерных ферментов зависит от длительности алкоголизации. Так, для начальных стадий характерна активация ГГТП, вероятно, можно предположить, что увеличение этого фермента является адаптационно-регуляционным ответом организма на употребление алкоголя. Кроме того, употребление этанола вызывает индукцию ГГТП плазматических мембранных гепатоцитах, опосредованную через увеличение синтеза в них м-РНК, а для более поздних этапов алкогольного поражения печени - увеличение активности ферментов АСТ в большей степени - АЛТ. Назначение карнитина, пантенола в отдельности снизило активность ГГТП на 50% и 78% соответственно по сравнению с животными, получавшими этанол. Смесь обоих препаратов нормализовала активность ГГТП практически до контрольных величин. Изменения активности АЛТ и АСТ не менялись при введении пантенола, карнитина и их смеси. Известно, что хроническая алкогольная интоксикация приводит к нарушению обмена углеводов, в частности гликолиза. Большое значение в патогенезе алкогольного поражения печени принадлежит чрезвычайно токсичному продукту обмена этанола - ацетальдегиду, способному взаимодействовать с активными центрами ключевых ферментов гликолиза, изменять механизмы сопряжения

ния репепторов с эффекторными молекулами, производящими вторичные мессенджеры, а также содержания первичных мессенджеров (гормоны, цитокины, пурины и др.). Анализ полученных результатов показал, что хроническая алкоголизация приводит к снижению ГК и ГЛК реакций на 30% и 48% соответственно. Одновременно снизилась стаплярная концентрация г-б-ф, продукта этих реакций. Введение пантотенола и смеси обеих препаратов нормализовало активность исследуемых киназ, возрос практически до контрольных величин – уровень г-б-ф. Можно полагать, что используемая смесь препаратов может быть весьма эффективной для коррекций нарушений обмена углеводов. Снижение активности ГК и ГЛК также может быть связано с изменением уровня инсулина, который на генетическом уровне является индуктором синтеза ключевых ферментов гликолиза. Вероятно, в условиях хронической алкогольной интоксикации происходит репрессия синтеза ферментов. С другой стороны, ферментативная активность, может быть, зависит от усиленной продукции ингибиторов ГК и ГЛК, таких как ацетил-КоА. Хроническая алкоголизация снижает содержание МК и ПК. Введение животным смеси обеих препаратов приближает содержание МК и ПК к контрольным величинам. Изменение в содержании этих метаболитов может быть следствием торможения гликолиза либо усиленным их потреблением в ЦТК.

Заключение. Таким образом, изучаемые нами препараты, а особенно комбинация карнитина, являются высокоэффективными корректорами патохимических нарушений углеводного обмена. Они обладают выраженным антиоксидантным и мембрано-стабилизирующим действием и могут быть использованы в комплексной метаболической терапии алкогольных повреждений внутренних органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.Т. Кондрашенко, Скукаревский А.Ф. «Алкоголизм», Минск, «Беларусь» 1983 г, 287 стр
2. Рослий И.М., Абрамов С.В., Агаров В.Р. Вопросы наркологии 2004, № 5, стр. 46-56.
3. Черобровкина Т.В. «Отизмопатии при алкоголизме», Киев (Здоровье), 1992 г, 309.
4. Шабанов П.Д., С.Ю. Калашевич «Биология алкоголизма», Санкт-Петербург, 1998 г., 271 стр таблица
5. С.Ю.Островский, Ю.М.Островский «Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма», Минск, «Наука и техника», 1995 г, 278 стр.
6. Мойсеев А.Г. «Пантотеновая кислота», Минск, «Наука и техника», 258 стр.
7. Мойсеев А.Г., Гуринович В.А. и др. «Производная пантотеновой кислоты», Минск, «Наука и техника», 1989 г., 213 стр.
8. Мильман Л.С., Юровичкий Ю.Г., Ермоласва Л.П. Методы биологии развития. Наука М., 1974, стр. 676
9. Делевич С.В., Бородинский А.Н. «Нарушения углеводного обмена в динамике алкогольного синдрома» «Вопросы наркологии», 2008 г., 87-91 стр.