

УДК 615.06 – 615.099

КОРРЕКЦИЯ ТАУЦИНОМ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕЧЕНИ И ФУНКЦИИ ОРГАНА У КРЫС С ИНТОКСИКАЦИЕЙ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

А.Ю. Пашко,
О.А. Борисенок,
М.И. Бушма

УО «Гродненский государственный
медицинский университет» МЗ
Республики Беларусь: кафедра
фармакологии им. профессора
М.В. Кораблева,
230005, г. Гродно, Беларусь

Комбинация таурина (50 г/моль; 6,25 г) с цинка диаспаратом (1 г/моль; 0,35 г) – «тауцин-50» (в желудок 0,50 г/кг/день x 10) повышает ингибированную парацетамолом (в желудок 2,50 г/кг x 5) в печени крыс активность СДГ, ЛДГ, НАДН-ДГ и КФ; снижает в плазме повышенную активность АлАТ, АсАТ, ЩФ, а также повышенное содержание общего билирубина, его конъюгированной формы и холестерина. Гепатозащитное действие «тауцин-20» (0,5 г/кг/день) менее выражено.

Ключевые слова: крысы, парацетамол, гепатотоксическое действие, комбинация таурина с цинка диаспаратом, гепатозащитное действие.

Введение. Высокие дозы парацетамола, особенно в комбинации с этанолом и другими гепатотоксинами, являются факторами риска тяжелых поражений печени. В механизме развития «парацетамоловой гепатопатии» ключевую роль играет его окисление цитохромом P450 печени с образованием N-ацетил-р-бензохинона. Последний образует нетоксичные конъюгаты с восстановленным глутатионом в реакции, катализируемой глутатион-S-трансферазой. При истощении пула восстановленного глутатиона в гепатоцитах неконъюгированный метаболит парацетамола ковалентно связывается с нуклеофильными макромолекулами с развитием гепатотоксичности [1,2].

Ключевая роль восстановленного глутатиона в детоксикации гепатотоксического N-ацетил-р-бензохинона явилась основанием для успешного использования его предшественника – ацетилцистеина при отравлении парацетамолом [3].

В настоящей исследовании предпринята попытка изучить способность комбинации таурина с цинка диаспаратом улучшать процессы нарушенного метаболизма в печени

и функцию органа при интоксикации парацетамолом.

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на 40 нелинейных белых крысах-самцах массой 200 – 250 г в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном обращении с животными. Парацетамол (Sigma, Германия) вводили в желудок в виде взвеси в слизи крахмала в дозе 2,50 г/кг через 1 день в течение 10 дней (5 доз). Испытывали следующие рецептуры «тауцин», составленные по принципу 1 г/моль цинка диаспартата (0,35 г) с различными г/молярными соотношениями таурина: 20 (2,50 г) – «тауцин-20» и 50 (6,25 г) – «тауцин-50». Их вводили в желудок в виде взвеси в слизи крахмала в дозе 0,50 г/кг/день в течение 10 дней. Контрольным крысам вводили слизь крахмала. Через 24 часа после последнего введения веществ крыс лишали корма в течение 24 часов. Затем их умерщвляли, собирали кровь и получали плазму; брали образцы печени для оценки характера и степени поражения органа и нарушения в нем процессов метаболизма.

Методы оценки активности ферментов в печени. Одну часть кусочков печени фиксируют

Пашко Анастасия Юрьевна (Pashko Anastasiya Urjevna), ассистент и аспирант кафедры фармакологии им. профессора М.В. Кораблева УО «Гродненский государственный медицинский университет» МЗ Республики Беларусь, 230005, г. Гродно, Республика Беларусь, anfstas@inbox.ru
Борисенок Ольга Александровна (Borisenok Olga Alexandrovna), ассистент кафедры фармакологии им. профессора М.В. Кораблева УО «Гродненский государственный медицинский университет» МЗ Республики Беларусь, 230005, г. Гродно, Республика Беларусь
Бушма Михаил Иванович (Bushma Mihail Ivanovich), д.м.н., профессор кафедры фармакологии им. профессора М.В. Кораблева УО «Гродненский государственный медицинский университет» МЗ Республики Беларусь, 230005, г. Гродно, Республика Беларусь, pharma@grsmu.by

вали в жидкости Карнуа и заключали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином и использовали для гистологических исследований. Другие кусочки печени замораживали в жидком азоте и, после монтирования на объектодержателе по принципу «контроль-опыт», помещали в криостат фирмы «Leica CM 1850» при -15°C . Изготовленные одновременно из материала контрольных и опытных животных криостатные срезы толщиной 10 и 14 мкм служили для определения активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по N. Nachlas et al. (1957), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по R. Hess et al. (1958), НАДН-дегидрогеназы (НАДН-ДГ) по N. Nachlas et al. (1958) и кислой фосфатазы (КФ) по G. Gomori et al. (1950) [4].

Методы оценки функции печени. В плазме определяли активность алатаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), а также содержание холестерина, общего билирубина и его фракций при помощи рутинных лабораторных методов.

Полученные результаты анализировали методами непараметрической статистики с помощью

программы Statistica 6.0 для Windows (США, лицензионный № 6.1.478). В описательной статистике для каждого показателя определяли значение для медианы (Me) и интерквартильного диапазона (Mann-Whitney U-test). Статистически значимыми считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$ [5].

Результаты и обсуждение. Парацетамол (в желудок в виде взвеси в слизи крахмала в дозе 2,50 г/кг, через 1 день – 5 доз) оказывает гепатотоксическое действие, проявляющееся нарушением метаболизма и функции органа, что согласуется с литературными данными (табл.1, 2) [6].

Под влиянием «тауцин-20» сниженная активность КФ повышается на 29% (табл.1). Повышенная активность ЩФ, содержание общего билирубина, а также холестерина снижается, соответственно на 20, 14 и 17% (табл.1).

«Тауцин-50» привел к повышению сниженных продуктов реакции СДГ и ЛДГ; НАДН-ДГ и КФ, соответственно на 17 и 29; 5 и 50% (табл.1). Повышенные активности АлАТ, АсАТ и ЩФ, а также содержание общего билирубина, его конъюгированной формы и холестерина

Таблица 1

Влияние парацетамола (2,50 г/кг, 1 раз в 2 дня – 5 доз), отдельно, и в комбинации с «тауцин-20», «тауцин-50» (0,50 г/кг/день – 10 доз), вводимых в желудок в виде взвеси в слизи крахмала, на активность ферментов в гепатоцитах крыс

Изучаемые показатели (ЕДОП)	Условия опыта			
	Контроль	Парацетамол	Парацетамол + «тауцин-20»	Парацетамол + «тауцин-50»
СДГ	0,26 (0,25; 0,27)	0,23 (0,23; 0,24) 8,00 (0,0015) -	0,24 (0,23; 0,25) 24,00(0,049) 31,50(0,162)	0,27 (0,25; 0,28) 37,00(0,326) 5,00(0,0007)
ЛДГ	0,55 (0,54; 0,61)	0,35 (0,32; 0,42) 0,00(0,0002) -	0,33 (0,25; 0,43) 0,00(0,0002) 43,50(0,623)	0,45 (0,43; 0,47) 7,00(0,002) 6,50(0,001)
НАДН-ДГ	1,22 (1,20; 1,23)	0,95 (0,94; 0,96) 0,00(0,0002) -	0,99 (0,98; 1,01) 0,00(0,0002) 4,00(0,0005)	1,00 (0,98; 1,02) 0,00(0,0002) 4,00(0,0005)
КФ	1,05 (1,01; 1,07)	0,80 (0,79; 0,81) 0,00(0,0002) -	1,03 (0,97; 1,07) 36,50(0,307) 0,00(0,0002)	1,20 (1,16; 1,21) 0,00(0,0002) 0,00(0,0002)

Примечание. Строки цифр: первая – значения Me, вторая – квартилей, третья и четвертая – U и p (в скобках) в сравнении с контрольными (над чертой) и получавшими парацетамол (под чертой) крысами. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) различия. ЕДОП – единицы оптической плотности.

снижаются, соответственно на 43, 51 и 46; 18, 50 и 21 % (табл.2).

Сравнительный анализ результатов гистохимических (печень) и биохимических (плазма) исследований свидетельствует о том, что парацетамол в выбранной дозе, пути и длительности введения оказывает гепатотоксическое действие, проявляющееся ингибированием активности метаболических процессов в гепатоцитах и увеличением активности биохимических маркерных показателей гепатотоксичности в плазме.

Комбинация таурина с цинка дигидрата обладает гепатозащитными свойствами,

усиливающимися по мере увеличения относительного содержания таурина («таурин-50» > «таурин-20»). Это проявляется улучшением процессов метаболизма, о чем свидетельствует повышение сниженной активности СДГ, ЛДГ, НАДН-ДГ и КФ. Синхронно улучшается функция печени, что подтверждается снижением в плазме повышенной активности АЛАТ, АсАТ, ЩФ, а также повышенного содержания общего билирубина, его конъюгированной формы и холестерина.

В механизме гепатозащитного действия комбинации веществ, по-видимому, основную роль играет способность таурина обезвреживать ге-

Таблица 2

Влияние парацетамола (2,50 г/кг, 1 раз в 2 дня – 5 доз) отдельно и в комбинации с «таурин-20», «таурин-50» (0,50 г/кг/день – 10 доз), вводимых в желудок в виде взвеси в слизи крахмала, на биохимические показатели гепатотоксичности в плазме

Исследуемые показатели	Условия опыта			
	Контроль	Парацетамол	Парацетамол + «таурин-20»	Парацетамол + «таурин-50»
АЛАТ (Ед/л)	27,00 (26,00; 28,00)	49,00 (46,00; 55,00) 0,00(0,0002) -	47,00 (43,00; 50,00) 0,00(0,0002) 32,50(0,185)	28,00 (27,00; 29,00) 32,00(0,174) 0,00(0,0002)
АсАТ (Ед/л)	32,00 (30,00; 37,00)	53,00 (46,00; 56,00) 0,00(0,0002) -	49,00 (35,00; 54,00) 10,50(0,0003) 37,00(0,326)	26,00 (25,00; 27,00) 2,00(0,0003) 0,00(0,0002)
ЩФ (Ед/л)	140,00 (131,00; 144,00)	261,00 (256,00; 265,00) 0,00(0,0002) -	209,00 (189,00; 216,00) 0,00(0,0002) 0,00(0,0002)	141,00 (126,00; 168,00) 45,50(0,734) 0,00(0,0002)
Билирубин (мкмоль/л): общий,	4,11 (3,91; 4,26)	5,07 (4,58; 5,17) 3,00(0,0004) -	4,37 (4,03; 4,62) 23,00(0,0002) 14,00(0,0002)	4,15 (3,91; 4,25) 48,50(0,909) 2,50(0,0004)
конъюгированный,	0,68 (0,60; 0,72)	1,88 (1,62; 1,97) 0,00(0,0002) -	1,56 (1,35; 1,64) 0,00(0,0002) 24,50(0,054)	0,94 (0,84; 0,99) 6,00(0,0009) 1,00(0,0002)
неконъюгированный.	3,43 (3,27; 3,54)	3,19 (3,17; 3,41) 27,50(0,09) -	2,81 (2,56; 2,95) 5,00(0,0006) 7,00(0,001)	3,21 (2,99; 3,36) 25,50(0,064) 47,00(0,820)
Холестерин (ммоль/л)	1,40 (1,35; 1,48)	2,39 (2,29; 2,50) 0,00(0,0002) -	1,98 (1,89; 2,15) 0,00(0,0002) 16,00(0,010)	1,88 (1,74; 2,29) 0,00(0,0002) 12,50(0,0045)

Примечание. Строки цифр: первая – значения Ме, вторая – квартилей, третья и четвертая – U и p (в скобках) в сравнении с контрольными (над чертой) и получавшими парацетамол (под чертой) крысами. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые (p < 0,05) различия. ЕДОП – единицы оптической плотности.

патотоксичные желчные кислоты с образованием нетоксичных таурохолатов. Кроме того, известна его регуляторная роль в дифференциации и росте клеток [7]. Гепатозащитное действие цинка может быть опосредовано его ролью в качестве кофактора ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы) [8].

Более выраженное гепатозащитное действие «тауцин-50» в сравнении с «тауцин-20», по-видимому, обусловлено большим содержанием таурина в комбинации. Это свидетельствует о том, что в гепатозащитном действии комбинации веществ доминирующую роль играет таурин.

Выводы. 1. Парацетамол (в желудок в слизи крахмала, 2,50 г/кг, 1 раз в два дня – 5 доз)

оказывает гепатотоксическое действие у крыс, проявляющееся снижением активности ключевых ферментов метаболизма: ЛДГ > КФ > НАДН-ДГ > СДГ, а также нарушением функции печени: в плазме увеличивается активность АлАТ, АсАТ, ЩФ, а также содержание общего билирубина, его конъюгированной формы и холестерина.

2. Комбинация таурина с цинка диаспаратом: «тауцин-50» и, в меньшей степени, «тауцин-20» в (общей дозе 0,50 г/кг/день) оказывает гепатозащитное действие, проявляющееся в повышении активности СДГ, ЛДГ, НАДН-ДГ и КФ; снижении в плазме активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, а также содержания общего билирубина, его конъюгированной формы и холестерина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология Т. 1. Москва: «Бином», Санкт-Петербург: «Диалект»; 2008.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва: Новая волна; 2005.
3. Acharya M. Comparison of the protective actions of N-acetylcysteine, hypotaurine and taurine against acetaminophen-induced hepatotoxicity in the rat. J. Biomed. Sci. 2010; 24: 31-3.
4. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. Москва: «Иностранная литература»; 1962. – 962 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Москва: МедиаСфера; 2002.
6. James L.P. [et al] Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. Drug Metab Dispos. 2009; 37:1779-84.
7. Шейбак В.М., Шейбак Л.Н. Биологическая роль таурина в организме млекопитающих. Медицинские новости. 2005; 10: 65-15.
8. Бут-Гусаим Л.Ст., Герашенко Н.В., Блошко Т.Е. Перспективы использования препаратов цинка в перинатологии. Материалы научно-практической конференции посвященной 60 лет службе скорой помощи и 10 лет УЗ «ГКО СМП». 5-7 сентября 2005. Гродно: ГрГМУ; 2005.

REFERENCES:

1. Katsung B.G. Basic and Clinical Pharmacology T. 1. Moskva: «Binom», Sankt-Peterburg: «Dialekt»; 2008 (in Russian).
2. Mashkovskij M.D. Drugs. Moskva: Novaja volna; 2005 (in Russian).
3. Acharya M. Comparison of the protective actions of N-acetylcysteine, hypotaurine and taurine against acetaminophen-induced hepatotoxicity in the rat. J. Biomed. Sci. 2010; 24: 31-3.
4. Pirs E. Histochemistry theoretical and applied. Moskva: «Inostrannaya literatura»; 1962. – 962 s (in Russian).
5. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Moskva: MediaSfera; 2002 (in Russian).
6. James L.P. [et al] Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. Drug Metab Dispos. 2009; 37:1779-84.
7. Sheybak V.M., Sheybak L.N. Biological role of a taurine in an organism of mammals. Meditsinskie novosti. 2005; 10: 65-15 (in Russian).
8. But-Gusaim L.St., Gerashchenko N.V., Bloshko T.E. Prospects of use of preparations of zinc in a perinatologi. Materialy nauchnoprakticheskoy konferentsii posvyashchennoy 60 let sluzhbe skoroy pomoshchi i 10 let UZ «GKO SMP». 5-7 sentyabrya 2005. Grodno: GRGMU; 2005 (in Russian).

A.U. Pashko, O.A. Borisenok, M.I. Bushma

CORRECTION BY TAUCIN OF LIVER METABOLIC AND FUNCTIONAL LIVER DISTURBANCES IN RATS INOXICATED WITH PARACETAMOL

Education Institution «Grodno State Medical University» of Ministry of Health, Republic of Belarus: M.V. Korablev Pharmacology Department, 230005, Grodno, Belarus

The combination of taurine (50g/mole, 6.25g) with zinc diaspertate (1 g/mole, 0.35g) named «taucine-50», administrated in the rat stomach (0.50 g/kg over 10 days) increases the paracetamol-inhibited (administrated in the stomach 2.50 g/kg over 5 days) activity of succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase (LDH), nicotinamide adenine nucleotide – dehydrogenase (NADH) and acidic phosphatase (ACPH) in the rat liver and decreases in plasma an increased activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AspAT) and alkaline phosphatase (ALP) as well as elevated content of total bilirubin, its conjugated forms and cholesterol. Hepatoprotective effect of «taucin-20» (0.5 g/kg/day) is less pronounced.

Keywords: rats, paracetamol, hepatotoxic action, combination of taurine with zinc diaspertate, hepatoprotective action.

Материал поступил в редакцию 16.10.2014 г.