

ДОЗОЗАВИСИМОЕ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ КОМБИНАЦИЕЙ ТАУРИНА С ЦИНКА ДИАСПАРТАТОМ

А.Ю. Пашко

Гродненский государственный медицинский университет

Парацетамол — лекарственное средство, применяемое при болях легкой и средней степени выраженности, в тех случаях, когда нет необходимости в противовоспалительном эффекте. Согласно литературным данным, он является лидером среди лекарственных поражений печени. В клинической медицине наиболее широко распространены бессимптомные формы «парацетамоловой» гепатотоксичности, развивающиеся при применении его лечебных доз и проявляющиеся преимущественным увеличением активности биохимических маркерных показателей гепатотоксичности [1, 3].

Ранее нами показано, что комбинация таурина с неорганической солью цинка (цинка сульфат) оказывает гепатопротекторное действие при интоксикации крыс ацетаминофеном [2, 3].

Цель работы — оценка степени выраженности гепатотоксичности парацетамола и гепатозащитных свойств комбинации таурина с цинка дияспартафом («тауцин») у крыс с поражением печени, вызванным парацетамолом [4, 5].

Материал и методы. Проведено 2 серии опытов. В первой моделировали преимущественно функциональные нарушения печени с минимальными повреждениями органа. С этой целью использовали меньшую (1,5 г/кг) дозу парацетамола. Во второй серии моделировали тяжелый гепатозогепатит с нарушениями функции органа. Дозу парацетамола при этом составляла 2,5 г/кг при одинаковой продолжительности его введений в обеих сериях.

Первая серия. Опыты проведены на 48 крысах-самцах массой 200–250 г. Опытным животным вводили парацетамол (Sigma, Германия) в желудок в виде взвеси в слизи крахмала в дозе 1,5 г/кг 1 раз в 2 дня (всего 5 доз) отдельно и в комбинации с «тауцин-5», «тауцин-10» и «тауцин-20» (в желудок в виде взвеси в слизи крахмала; 250 мг/кг/день — 10 доз).

Вторая серия. Опыты проведены на 40 крысах-самцах с исходной массой 200–250 г. Опытным животным вводили парацетамол (Sigma, Германия) в желудок в виде взвеси в слизи крахмала в дозе 2,5 г/кг 1 раз в 2 дня (всего 5 доз) отдельно и в комбинации с «тауцин-20» и «тауцин-50» (в желудок, 500 мг/кг/день — 10 доз).

Контрольным крысам вводили слизь крахмала в желудок. Голодавших в течение 24 ч животных декарпитировали через 48 ч после последнего введения парацетамола (через 24 ч после последнего введения «тауцин»), брали образцы печени, собирали кровь и получали плазму.

Результаты и их обсуждение. *Первая серия опытов.* Гепатотоксическое действие парацетамола. Строение печени. Парацетамол в дозе 1,5 г/кг оказывает слабовыраженное гепатотоксическое действие. Регистрируются единичные участки вакуольной дистрофии. Балочное строение органа не нарушено.

Метаболизм в печени. У животных, получавших парацетамол, активность СДГ и ЛДГ в печени по сравнению с контролем снижена. Активность КФ повышена. Распределение интенсивности окрашивания в печеночных долях неоднородное: в одних — увеличено по всей площади долек, в других — только по периферии.

Биохимические маркерные показатели гепатотоксичности в плазме. У получавших парацетамол крыс активности АлАТ и АсАТ, ГГТП и ЩФ превышают контрольные значения на 42–181%. Содержание общего билирубина возрастает, преимущественно за счет его конъюгированной формы.

Оценка эффективности «тауцин-5». Строение печени. Площадь поврежденной паренхимы меньше, чем у крыс, получавших только парацетамол.

Метаболизм в печени. Активность СДГ и КФ по сравнению с крысами, получавшими парацетамол, снижена. Активность ЛДГ у большей части животных увеличена.

Биохимические маркерные показатели гепатотоксичности в плазме. Активности АлАТ и АсАТ снижаются соответственно на 16 и 8%, активности ГГТП и ЩФ, содержание билирубина и его фракций, а также общего белка и холестерина не отличаются от значений крыс, получавших только парацетамол.

Оценка эффективности «тауцин-10». Строение печени. Участки поврежденной паренхимы меньших размеров. Синусоидные капилляры расширены незначительно.

Метаболизм в печени. Сниженные под влиянием парацетамола активности СДГ и ЛДГ повышаются. Суммарная активность КФ не отличается от предыдущей группы.

Биохимические маркерные показатели гепатотоксичности в плазме. Активности АлАТ и АсАТ снижаются, соответственно на 16 и 24%, активности ГГТП и ЩФ, содержание билирубина и его фракций, а также общего белка и холестерина остаются повышенными.

Оценка эффективности «тауцин-20». Строение печени. Площадь поврежденной паренхимы меньшая. Гепатоциты, локализующиеся в участках поврежденной паренхимы периферических отделов долек, вакуолизованы в меньшей степени.

Метаболизм в печени. Сниженная в гепатоцитах крыс, получавших парацетамол, активность СДГ и ЛДГ повышается. Активность КФ снижена.

Биохимические маркерные показатели гепатотоксичности в плазме. Активности АлАТ, АсАТ и ГГТП снижаются, соответственно на 42, 59 и 28% по сравнению с получавшими парацетамол крысами. Ослабляется выраженность гипербилирубинемии.

Вторая серия опытов. Гепатотоксическое действие парацетамола. Строение печени. Парацетамол (в желудок, в дозе 2,5 г/кг, через 1 день — 5 доз) оказывает гепатотоксическое действие. В печени выявляются очаги обширных центрилобулярных некрозов с клеточным детритом. В гепатоцитах этих участков отмечаются резко выраженная оксифилия цитоплазмы, а также кариопикноз и кариорексис.

Метаболизм в печени. Содержание РНП (рибонуклеопротеинов) в печени гетерогенно. В зонах центролобулярных некрозов, в цитоплазме и ядрах гепатоцитов с явлениями дистрофии их количество резко снижено. В относительно неповрежденных клетках (преимущественно по периферии долек) — компенсаторно повышено. В целом, их суммарное содержание не отличается от контрольных крыс. Суммарная активность СДГ в печени снижена на 11%, а ЛДГ — на 36%. В некротических участках окраска не выявляется. Активность НАДН-ДГ снижена на 22%, а КФ — на 24%.

Биохимические маркерные показатели гепатотоксичности в плазме. Под влиянием парацетамола в плазме повышается активность АлАТ и АсАТ, содержание общего билирубина и его конъюгированной фракции, холестерина соответственно на 81 и 64, 24 и 150, 76%.

Оценка эффективности «тауцин-20». Строение печени. У 13% крыс выявляются довольно большие участки с центролобулярными некрозами. У 38 % животных в центральной части долек печени регистрируются небольшие участки некрозов с лейкоцитарной инфильтрацией. При этом вокруг центральных вен сохраняются относительно неповрежденные гепатоциты. В целом, под влиянием «тауцин-20» строение поврежденной парацетамолом печени улучшается, преимущественно за счет увеличения количества относительно неповрежденных гепатоцитов и ослабления проявлений жирового гепатоза.

Метаболизм в печени. Сравнительный анализ содержания РНП свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между группами. Активность СДГ в печени повышена по сравнению с получавшими парацетамол крысами. Каталитическая активность ЛДГ в популяции крыс варьирует. У 25% животных активность фермента регистрируется на уровне значений контроля. В целом суммарная активность фермента соответствует таковой у крыс, получавших только парацетамол. Интенсивность окрашивания НАДН-ДГ мозаична. В цитоплазме гепатоцитов, локализующихся по их периферии, регистрируется максимальная активность НАДН-ДГ по сравнению с другими участками. В целом суммарная активность НАДН-ДГ сохраняется на уровне значений крыс, получавших только парацетамол. Активность КФ выше на 30% значений крыс, получавших только парацетамол. Биохимические маркерные показатели гепатотоксичности в плазме. Активность ЩФ; содержание общего билирубина, а также холестерина снижаются, соответственно на 20, 16 и 19%. Оценка эффективности «тауцин-50». Строение печени. У 14 % крыс выявляются большие участки центролобулярных некрозов, а у 57 % — небольшие с сохранением относительно нормальных гепатоцитов в области триад. У 15% животных обнаруживаются лишь дистрофически измененные гепатоциты (в периферической и промежуточной зонах дольки), с сохранением относительно нормальных клеток (вокруг

центральных вен). Метаболизм в печени. Сравнительный анализ содержания РНП в печени крыс, получавших парацетамол (отдельно, и в комбинации с «таурин-50») свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между группами. Продукты реакции СДГ выше, чем в предыдущей группе на 21%. Активность ЛДГ в местах некрозов печени не регистрируется. В целом, активность фермента сохраняется на уровне значений крыс, получавших только парацетамол. Активность НАДН-ДГ в местах некрозов печени, как и таковая ЛДГ, не регистрируется. Активность КФ повышена на 51%, более выражено в периферических частях долек.

Биохимические маркерные показатели гепатотоксичности в плазме. Повышенные активности АлАТ, АсАТ и ЩФ, а также содержание общего билирубина и его конъюгированной формы и холестерина снижаются, соответственно на 39, 53 и 46; 24 и 47 и 26%.

Выводы:

1. Сравнительный анализ гепатотоксического действия различных доз парацетамола (1,5 и 2,5 г/кг, 1 раз в 2 дня – 5 доз) свидетельствует о том, что с увеличением дозы гепатотоксина повышается степень токсического поражения печени, проявляющаяся очагами обширных центрилобулярных некрозов с клеточным детритом, нарушением процессов метаболизма, увеличением в плазме активности биохимических маркеров гепатотоксичности.

2. Более выраженное гепатозащитное действие оказал «таурин-50» в сравнении с «таурин-20», «таурин-10» и «таурин-5», что обусловлено большим содержанием и большей дозой таурина в комбинации.

DOSE-DEPENDENT HEPATOTOXICITIVE ACTION OF PARACETAMOL AND ITS CORRECTION WITH COMBINATION OF TAURINE AND ZINC DIASPARTATOM

A.U. Pashko

Comparative analysis of hepatoprotective action of various doses of paracetamol (1.5 and 2.5 g/kg, one to two times of the day — 5 doses) suggests that a higher dose of hepatotoxin increases the degree of toxicity manifested of liver, that appears as extensive centrilobular necrosis with cellular detritus, violation of metabolic processes, increase in plasma activity of biochemical markers of hepatotoxicity. More pronounced hepatoprotective action had “tautcin-50” in comparison with “tautcin-20”, “tautcin-10” and “tautcin-5”, which is due more content and higher dose of taurine in combination.

Литература

1. Acharya, M. Comparison of the protective actions of N-acetylcysteine, hypotaurine and taurine against acetaminophen-induced hepatotoxicity in the rat / M. Acharya, C.A. Lau-Cam // J. Biomed. Sci. — 2010. — Vol. 24. — P. 31–33.

2. Влияние цинка сульфата на ультраструктуру гепатоцитов печени крыс в комбинации с лейцином и парацетамолом: сб. тр. междунаро. науч.-практ. конф. / Р.И. Кравчук [и др.]. — Минск, 2006. — 82 с.

3. Кравчук, Р.И. Анализ влияния некоторых аминокислот и их сочетаний с цинка сульфатом на ультраструктуру печени при интоксикации парацетамолом / Р.И. Кравчук, В.М. Шейбак, А.С. Егоров // Актуальные вопросы гепатологии: материалы 7 междунаро. симп. гепатологов Беларуси. — Гродно, 2008. — Т. 2. — С. 102.

4. Chang, Y.Y. Preventive effects of taurine on development of hepatic steatosis induced by a high-fat/cholesterol dietary habit / Y.Y. Chang [et al.] // J. Agric. Food Chem. — 2011. — Vol. 59, № 1. — P. 450–457.

5. De la Puerta, C. Taurine and glucose metabolism: a review / C. De la Puerta [et al.] // Nutr. Hosp. — 2010. — Vol. 25. — P. 910–919.