

УДК 615.27:[616.36-056.5:550.382.8

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС, ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ В УСЛОВИЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОСТОЯННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

© Дудка В.Т., Михайлова А.И., Кузмицкая О.Н., Чуева Т.В., Польской В.С., Литвинова Е.С.

Кафедра патологической анатомии, кафедра анатомии человека
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: DudkaViktor@rambler.ru

Применение в условиях экспериментального острого токсического поражения печени и действия постоянного магнитного поля комплекса ридостина (0,1 мг/кг в/м), коэнзима Q10 (0,5 мг/кг внутрь) и лиолива (10 мг/кг в/в) корригирует нарушенные показатели функциональной активности гепатоцитов и снижает выраженность перекисного окисления липидов, вызванные воздействием гепатотропного яда (четырёххлористого углерода) и физического агента. Сочетание лонгидазы (40 МЕ/кг в/м), кудесана (0,5 мг/кг внутрь) и фосфоглива (2 мг/кг по глицерризиновой кислоте внутрь) оказалось более эффективным.

Ключевые слова: магнитное поле, гепатоциты, острое токсическое отравление, фармакотерапия.

FUNCTIONAL ACTIVITY OF HEPATOCYTES BOTH THE ANTIOXIDATIC STATUS AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION IN THE CONDITIONS OF THE TOXIC LESION OF THE LIVER AND INFLUENCE OF THE CONSTANT MAGNETIC FIELD

Dudka V.T., Mikhailova A.I., Kuzmitskaya O.N., Chueva T.V., Polskoy V.S., Litvinova E.S.

Pathanatomy Department, Human Anatomy Department of the Kursk State Medical University, Kursk

Application in conditions of acute toxic defeat of a liver and action of a constant magnetic field of complex essentiale with ridostin (0.1 mg/kg i.m.), coenzyme Q10 (0.5 mg/kg inside) and lioliv (10 mg/kg i.v.) reduces the broken parameters of functional activity of hepatocytes and reduces an expressiveness of oxidation of the lipids, caused by influence of a hepatotropic poison and the physical agent. The combination of longidasum (40 ME/kg i.m.), kudesan (0.5 mg/kg inside) and fosfogliv (2 mg/kg inside) appeared more effective.

Keywords: magnetic field, hepatocytes, acute toxic poisoning, pharmacotherapy.

Взаимоотношения больших групп людей с внешней средой характеризуются высокой степенью неустойчивого равновесия, которое поддерживается постоянным напряжением механизмов адаптации. Периодическое или постоянное действие на организм человека экстремальных факторов предъявляет высокие требования к регуляторным системам организма и в случае превышения их резервных возможностей приводит к возникновению патологических состояний. Техногенные физические поля являются существенным экологическим фактором для человеческой популяции в каждом многонаселенном городе [4, 5].

Большой объем накопленной в последнее время информации о патологической морфологии печени заставляет по-новому взглянуть на механизмы развития печеночной патологии, роль печеночных клеток в развитии патологии других систем при поражении данного органа [1]. Изучение состояния печени при токсических поражениях приобретает большую важность, особенно в условиях увеличения воздействия на организм разнообразных агрессивных факторов внешней среды, в том числе и постоянных магнитных полей (ПМП). Однако до настоящего времени фактически невыясненными остаются особенности

фармакотерапии осложнений длительного воздействия постоянного электромагнитного поля в условиях токсического повреждения печени и процессов ее репаративной регенерации, что делает вопросы адекватной коррекции нарушений неразрешенными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на крысах Вистар массой 180-220 г. В качестве экспериментальной модели токсического поражения печени использовано введение четыреххлористого углерода (ЧХУ) (внутримышечно 3 мл/кг в виде 50% раствора в оливковом масле, пятикратно, с интервалом 24 ч) [1].

Воздействие ПМП проводили в течение 30 дней в специально созданной установке, состоящей из высокостабилизированного источника постоянного тока и колец Гельмгольца с радиусом 1,5 м. Внутри колец создавалось ПМП с индукцией 3×10^{-4} Тл, вектор которого находился на суперпозиции с вертикальной составляющей вектора геомагнитного поля на территории г. Курска. Испытуемые лабораторные животные помеща-

лись в центр установки, где неоднородность поля не превышала 30%.

Величины всех перечисленных показателей определяли унифицированными методами с использованием стандартных наборов реактивов [8]. Для определения повреждения печени индикатором синдрома цитолиза являлась активность АСТ и АЛТ; синдрома холестаза – активность ЩФ, ГГТ и концентрация билирубина; иммуновоспалительного синдрома – тимоловая проба; нарушения синтетической функции гепатоцитов – концентрация фибриногена [9, 11]. Выраженность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА), кроме этого, в сыворотке крови определяли активность каталазы [2, 3, 6].

Исследовали влияние на функции гепатоцитов следующих фармакологических препаратов: ридостин («Вектор-Фарм», Россия; 0,1 мг/кг в/м), коэнзим Q10 («Галла Импорт», Россия; 0,5 мг/кг внутрь), лиолив (ЗАО «Биолек», Украина; 10 мг/кг в/в), лонгидаза («Петровакс Фарм НПО», Россия; 40 МЕ/кг в/м), кудесан («Аквирон», Россия; 0,5 мг/кг внутрь) и фосфоглив («Фармстандарт», Россия; 2 мг/кг по глицерризиновой кислоте внутрь).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Критериями моделирования токсического поражения печени в наших исследованиях служили

патоморфологические изменения в паренхиме печени, а также сдвиги биохимических показателей сыворотки крови экспериментальных животных.

После воздействия ПМП у экспериментальных животных повышается в 2,0 раза активность АСТ, но снижается в 1,6 раза концентрация фибриногена, что говорит о развитии синдрома цитолиза и снижении синтетической функции гепатоцитов (табл.).

У животных через сутки после последнего отравления ЧХУ выявлено развитие острого токсического поражения печени, о чем свидетельствуют синдромы биохимического поражения печени: цитолиз, холестаз, печеночно-клеточная недостаточность, иммуновоспалительный синдром, угнетение синтетической функции (табл.). После совместного воздействия ЧХУ и ПМП на первые сутки после отравления эти синдромы еще более выражены. При этом синдром цитолиза и снижение синтетической функции сохраняются до 28 дня, печеночно-клеточной недостаточности до 21 дня, а иммуновоспалительный и холестаза – до 14 дня после острого отравления ЧХУ (рис.).

Одновременно в сыворотке крови экспериментальных животных повышается концентрация ацилгидроперекисей в 4,2 раза и малонового диальдегида в 2,0 раза и на 34,0% снижается активность каталазы, тогда как при совместном воздействии ЧХУ и ПМП эти показатели изменяются еще больше (табл.).

Все это свидетельствует о необходимости в условиях острого токсического поражения печени, а тем более в условиях воздействия ПМП раннего начала проведения специфической корригирующей терапии нарушений функциональной активности гепатоцитов и антиоксидантного статуса.

Таблица

Функциональная активность гепатоцитов через сутки после острого отравления ЧХУ и воздействия ПМП (М±m)

Показатели	Интактные животные	Отравление ЧХУ	Воздействие ПМП	Отравление ЧХУ + ПМП
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
АЛТ	10,5±1,0	31,4±2,7 ^{*1}	9,6±1,3 ^{*2}	29,3±3,1 ^{*1,3}
АСТ	11,3±1,1	27,3±2,2 ^{*1}	22,5±2,7 ^{*1}	37,1±1,9 ^{*1-3}
ЩФ	5,7±0,2	17,1±1,1 ^{*1}	5,6±0,13 ^{*2}	20,1±1,3 ^{*1-3}
ГГТ	0,91±0,02	3,2±0,3 ^{*1}	0,63±0,11 ^{*1,2}	3,3±0,2 ^{*1,3}
Билирубин	0,27±0,02	1,31±0,11 ^{*1}	0,31±0,07 ^{*2}	1,73±0,12 ^{*1-3}
Фибриноген	3,35±0,2	1,83±0,1 ^{*1}	2,2±0,12 ^{*1,2}	1,71±0,1 ^{*1,3}
Тимоловая проба	0,64±0,02	1,74±0,12 ^{*1}	0,68±0,03 ^{*2}	1,97±0,1 ^{*1-3}
АГП	0,52±0,02	2,2±0,1 ^{*1}	1,39±0,09 ^{*1,2}	2,41±0,1 ^{*1,3}
МДА	13,1±1,0	26,1±2,4 ^{*1}	24,1±1,8 ^{*1}	44,1±4,0 ^{*1-3}
Каталаза	121,0±7,1	90,6±4,7 ^{*1}	92,3±6,1 ^{*1}	84,3±5,4 ^{*1}

Примечание: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.

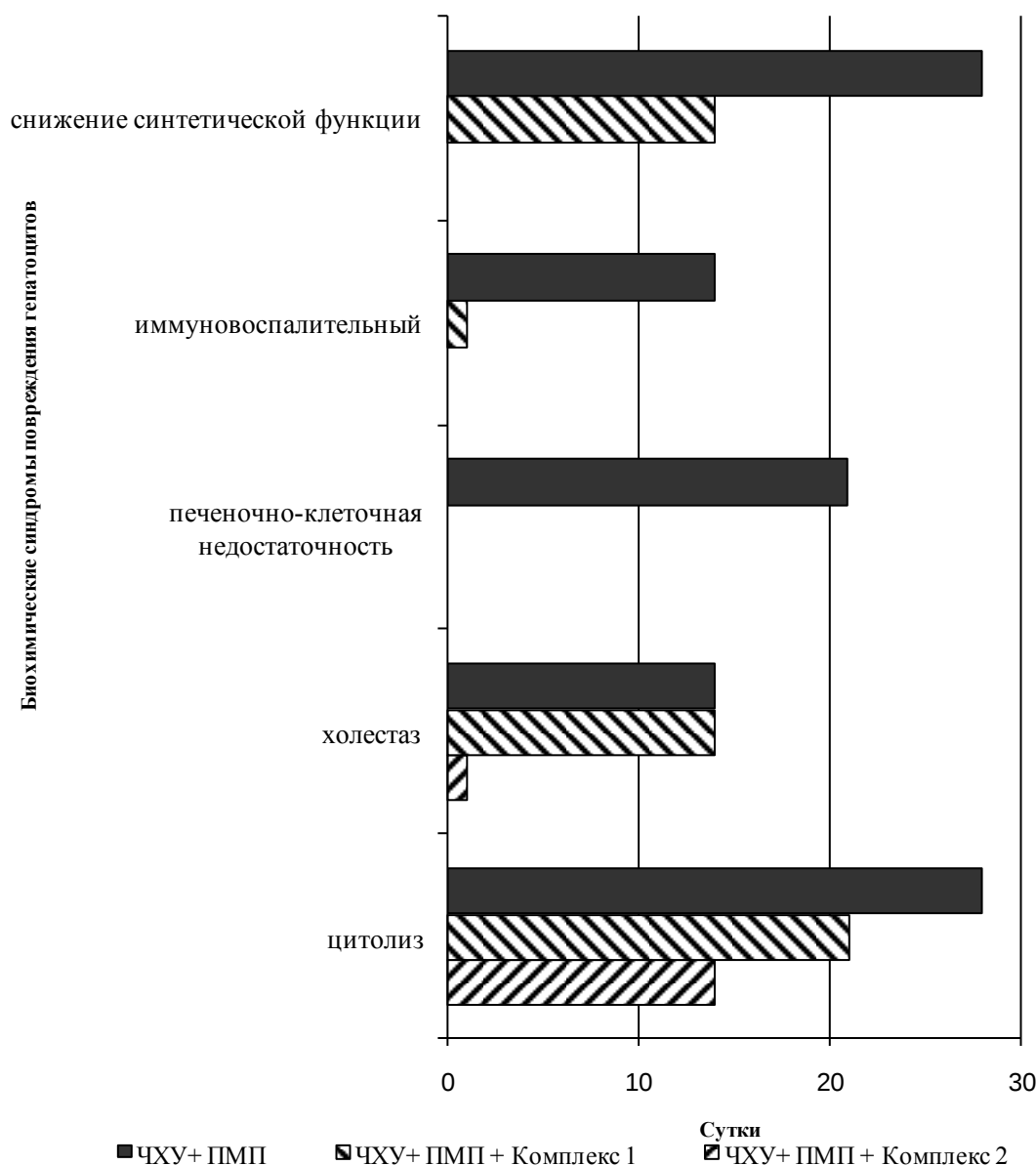


Рис. Динамика на фоне лечения проявлений синдромов нарушения функциональной активности гепатоцитов в условиях острого токсического отравления печени на фоне воздействия ПМП.

Обозначения: комплекс 1 – ридостин + коэнзим Q10 + лиолив; комплекс 2 – лонгидаза + кудесан + фосфоглив.

Важную роль в нарушении иммунологических функций при поступлении в организм гепатотропных ядов играют эритроцитарные взаимодействия, возникающие при нарушении их энергетического обмена под влиянием соединений, синтезирующихся клетками печени [10]. Кроме этого, в основе усиления свободнорадикальных процессов, а также перекисного окисления липидов и белков клеток лежит нарушение процессов окислительного фосфорилирования. Это позволяет предположить, что иммуномодулирующий эффект при токсических воздействиях на гепатоциты может быть достигнут введением веществ, регулирующих обменные процессы.

Эффективность препаратов, влияющих на обменные процессы в клетках организма, зависит от

состояния клеточных мембран, в фосфолипидный слой которых интегрированы ферменты, определяющие энергетический потенциал клеток. Естественно было предположить, что повысить выраженность эффектов вызываемых регуляторами обмена, можно введением фосфолипидов, восстанавливающих структуру мембран, нарушенную введением токсических соединений, в связи с чем нами использовались лиолив (ЗАО «Биолек») и фосфоглив («Фармстандарт», Россия). С целью воздействия на метаболический статус как гепатоцитов, так и клеток крови нами применялись антигипоксанты, такие как коэнзим Q10 («Галла Импорт», Россия) и кудесан («Аквион», Россия; 0,5 мг/кг внутрь), а для воздействия на иммуномодулирующие взаимосвязи между гепатоцитами

и эритроцитами нами применялись иммуномодуляторы: ридостин («Вектор-Фарм», Россия) и лонгидаза («Петровакс Фарм НПО», Россия).

На фоне приема комплекса препаратов «ридостин + коэнзим Q10 + лиолив» через сутки после острого отравления ЧХУ и 30-дневного воздействия ПМП не развивается синдром печеночно-клеточной недостаточности, снижается продолжительность иммуновоспалительного синдрома, синдрома холестаза до 14 дней и восстанавливается синтетическая функция гепатоцитов уже на 2 неделе после последнего отравления гепатотропным ядом. Использование эссенциале вместе с витаминами и витаминоподобными соединениями сокращает продолжительность синдрома цитолиза на 7 дней, а иммуновоспалительного и синтетической недостаточности гепатоцитов на 2 недели по сравнению с группой животных, не получавших данные препараты (рис.).

Применение фармакологического комплекса «лонгидаза + кудесан + фосфоглив» оказалось еще более эффективным. Так, например, его использование препятствует развитию у животных в условиях острого отравления ЧХУ и воздействия ПМП иммуновоспалительного синдрома, печеночно-клеточной недостаточности и сохраняет синтетическую функцию гепатоцитов. Продолжительность синдрома холестаза снижается на 3 недели, а цитолиза на 2, по сравнению с группой животных, не получавших корректирующих средств (рис.).

Аналогичная эффективность предложенных схем наблюдается и при изучении корректирующего их эффекта на концентрацию продуктов перекисного окисления липидов и активность каталазы. Использование ридостина, коэнзима Q10 и лиолива нормализует активность каталазы уже на первые сутки после отравления ЧХУ и воздействия ПМП, МДА на 14 день, а АГП на 28 день.

Использование лонгидазы, кудесана и фосфоглива нормализует уже на первые сутки концентрацию АГП и активность каталазы, тогда как концентрация МДА приходит к норме к 21 дню.

Таким образом, применение в условиях острого токсического поражения печени и действия магнитного поля комплекса ридостина, коэнзима Q10 и лиолива или, в большей степени, лонгидазы, кудесана и фосфоглива эффективно

корректирует нарушенные показатели функциональной активности гепатоцитов и снижает выраженность перекисного окисления липидов, особенно в период наибольшей их выраженности (первые сутки).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Н.Н., Брызгина Т.М., Павлович С.И. Печень и иммунологическая реактивность. – Киев.: Наук. думка. – 1991. – 168 с.
2. Бенисевич В.И., Идельсон Л.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели // Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, Вып. 6. – С. 596–599.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
4. Григорьев Ю.Г., Шафиркин А.В., Никитина В.Н. Риск отдаленной неопухоловой патологии при хроническом воздействии ионизирующей и неионизирующей радиации применительно к гигиеническому нормированию // Электромагнитные поля и здоровье человека. – М.: Изд-во РУДН, 2004. – С. 141–161.
5. Евдокимов Е.В., Большаков М.А., Карташев А.Г. и др. Электромагнитный фон и частота спонтанных аборт в популяции человека в Томске // Электронный научный журнал «Исследовано в России». – 2006. – № 38. – С. 12–15.
6. Кушманова О.Д., Ивченко Е.М. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. – М.: «Медицина». – 1983. – С. 98–99.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
8. Меньшикова В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
9. Подымова С.Д. Болезни печени (руководство для врачей). – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
10. Прокопенко Л.Г., Лазарев А.И., Бровкина И.Л. и др. Эритроцитзависимые эффекты лекарственных и физиотерапевтических средств. – Курск: КГМУ, 2008. – 336 с.
11. Титов В.Н. Патофизиологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени // Клинич. и лаб. диагностика. – 1996. – № 1. – С. 3–9.