

# Влияние лохеина на метаболизм печени при острой интоксикации, вызванной парацетамолом и *D*-галактозамином

Соколовская А.Н.

## Effect of Lochein on liver metabolism under acute intoxication caused by the paracetamol and *D*-galactosamine

Sokolovskaya A.N.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Соколовская А.Н.

В настоящей работе изучено влияние оригинального гепатопротектора лохеина в сравнении с действием эталонного препарата силимарина на метаболизм печени при остром гепатите, вызванном у крыс парацетамолом и *D*-галактозамином. Лохеин эффективнее, чем силимарин, уменьшал проявления гепатотоксичности парацетамола и *D*-галактозамина, способствовал восстановлению основных функций печени: снижал в крови активность аминотрансфераз, щелочной и кислой фосфатаз, концентрацию общего билирубина, активировал связывание пигмента с глюкуроновой кислотой, нормализовал уровень белка и липидов, препятствовал образованию продуктов липопероксидации в печени.

**Ключевые слова:** парацетамол, *D*-галактозамин, лохеин, силимарин.

Influence of original hepatoprotector lochein in comparison with influence of reference drug silimarin on metabolism of liver under acute intoxication caused in rats by the paracetamol or *D*-galactosamine was investigated in the given study. Lochein decreased more effective than silimarin manifestations of hepatotoxicity of paracetamol and *D*-galactosamine, contributed to recovery of basic functions of liver: it decreased blood activity of aminotranferases, alkaline and acid phosphatases, concentration of common bilirubin, activated its binding with glucuronic acid, brought protein and lipids to normal levels, prevented formation of products of lipid peroxidationproducts in the liver.

**Key words:** paracetamol, *D*-galactosamine, lochein, silimarin.

УДК 616.36-008.6:615.244

### Введение

Для коррекции метаболических нарушений печени часто используют гепатопротективные средства [5, 10]. Одним из таких препаратов, оказывающих благоприятное воздействие на метаболизм гепатобилиарной системы, является лохеин — жидкий экстракт травы солянки холмовой (*Salsola collina* Pall., семейство *Chenopodiaceae*). Биологически активные вещества лохеина — стерины, бетаин, сапонины, фенольные соединения, аминокислоты, алкалоиды изохинолиновой структуры [6].

Гепатотоксичность парацетамола зависит от интенсификации процессов свободнорадикального окисления с последующим повреждением мембранных структур гепатоцитов. Около 5% введенной дозы парацетамола окисляется цитохромом P-450 с образова-

нием свободных радикалов и электрофильных метаболитов. Эти продукты обезвреживаются конъюгацией с восстановленным глутатионом. При поступлении в организм парацетамола в токсической дозе функция систем конъюгации оказывается недостаточной, поэтому значительная часть молекул преобразуется в токсические вещества, наиболее активным из которых является *N*-ацетил-*p*-бензохинонимин [3, 11].

*D*-галактозамин является опасным гепатотоксином, нарушающим синтез нуклеиновых кислот и белка. При интоксикации данным токсином на фоне массивного некроза гепатоцитов замедляется регенерация печени [7]. Поражение печени *D*-галактозамином рассматривают как адекватную модель структурно-метаболических нарушений при вирусном гепатите.

В настоящей работе исследовано влияние оригинального гепатопротектора лохеина в сравнении с

действием эталонного препарата силимарина на метаболизм печени при остром гепатите, вызванном у крыс парацетамолом и *D*-галактозамином.

## Материал и методы

Эксперименты проводили на 40 белых крысах-самцах массой 180—230 г (в каждой группе — 10 животных), которые содержались в виварии при естественном световом режиме, свободном доступе к воде и пище, на стандартном рационе. Острый гепатит вызывали введением внутривенно парацетамола в дозе 2500 мг на 1 кг массы тела в 25%-й суспензии на крахмальной слизи или *D*-галактозамина в дозе 500 мг на 1 кг массы тела в 5%-м водном растворе в течение 2 дней [2]. С третьего дня эксперимента в течение 5 дней крысам вводили внутрь лохейн в водном растворе в дозе 5 мл на 1 кг массы тела, что соответствует 160 мг экстрактивных веществ на 1 кг массы тела, или силимарин в виде суспензии на 1%-й крахмальной слизи в дозе 200 мг на 1 кг массы тела. Дозы гепатопротекторов являлись эффективными терапевтическими [7]. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество растворителя. Через 1 сут после последнего введения препаратов крыс декапитировали под легким эфирным наркозом. В сыворотке крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание билирубина, белка, общих липидов, мочевины с помощью реактивов фирмы «Lachema» (Чехия); активность кислой фосфатазы (КФ), концентрацию глюкозы — с помощью реактивов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Активность фосфолипазы А, катализирующей гидролиз фосфолипидов, измеряли методом С.А. Тужилина и А.И. Салуэнья [9]. Коэффициент ретенции бромсульфалеина (БСФ) рассчитывали как отношение концентраций красителя через 1 и 45 мин после его внутривенного введения (5 мг на 1 кг массы тела) [4]. Для определения концентрации аммиака в сыворотке крови использовали модификацию фенолгипохлоридного метода [1]. В гомогенатах печени изучали содержание диеновых конъюгатов (ДК), оснований Шиффа и скорость образования малонового диальдегида (МДА) [8].

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с вычислением среднего значения  $X$  и

стандартной ошибки среднего значения  $m$  с использованием параметрического  $t$ -критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

В группе животных, получавших парацетамол, возникало тяжелое расстройство метаболической функции печени. При интоксикации парацетамолом в сыворотке крови в 2,9 и 7,6 раза соответственно возрастала активность АсАТ и АлАТ — ферментов, поступающих в результате цитолиза гепатоцитов. Отношение АсАТ/АлАТ (коэффициент де Ритиса) снижалось на фоне гепатита до 0,91, что свидетельствует об остром характере воспаления (в норме — 2,3). Активность печеночного фермента фосфолипазы А под влиянием парацетамола повышалась вдвое. Элиминация в кровь ЩФ и КФ возрастала в 3—5 раз. Концентрация общего билирубина в сыворотке крови достигала трехкратной величины по сравнению с интактными животными. Содержание неконъюгированного билирубина повышалось в 22 раза. Коэффициент глюкуронирования билирубина снижался до 23,3% (у интактных крыс — 89,2%). Парацетамол в 4,2 раза увеличивал ретенцию БСФ через 45 мин после его внутривенного введения. При острой интоксикации парацетамолом на фоне уменьшения содержания в сыворотке крови общего белка, глюкозы и мочевины в 1,5—2,1 раза концентрация аммиака и общих липидов увеличивалась в 2 раза (табл. 1).

В гомогенатах печени отравленных парацетамолом крыс интенсивно накапливались продукты липопероксидации. Парацетамол после двухдневного введения приводил к росту в липидных экстрактах гомогенатов печени содержания ДК в 3,4 раза, оснований Шиффа — в 4,3 раза, ускорял образование аскорбат- и НАДФ-Н-зависимого МДА в 2,4 и 3,8 раза соответственно (рис. 1).

Терапия гепатопротекторами сопровождалась регрессом биохимических нарушений (табл. 1). При остром гепатите, вызванном парацетамолом, лохейн в такой же степени, что и силимарин, ограничивал выход в кровь ферментов, понижая активность АлАТ, АсАТ, ЩФ в 2—3 раза. Коэффициент де Ритиса повышался до 1,25 при введении как лохеина, так и силимарина. Лохейн эффективнее силимарина препятствовал повышению активности ферментов — индикаторов цитолиза гепатоцитов — КФ и фосфолипазы А.

Лохеин оказался также более эффективным корректором нарушений обмена билирубина. Введение этого

препарата одновременно с гепатотоксином приводило

Таблица 1

Влияние гепатопротекторов на метаболизм печени при острой интоксикации, вызванной парацетамолом ( $X \pm m$ )

Показатель	Интактные животные	Парацетамол	Лохеин + парацетамол	Силимарин + парацетамол
АлАТ, ммоль/(ч · л)	0,68 ± 0,06	5,21 ± 0,10*	1,90 ± 0,21*	2,12 ± 0,33*
АсАТ, ммоль/(ч · л)	1,61 ± 0,22	4,75 ± 0,23*	2,37 ± 0,32*	2,62 ± 0,25*
КФ, мкмоль/(ч · л)	13,50 ± 2,30	69,00 ± 7,20*	15,30 ± 1,70*#	29,60 ± 3,10*
ЩФ, мкмоль/(ч · л)	6,30 ± 0,70	19,00 ± 1,10*	10,50 ± 0,90*	11,40 ± 1,40*
Фосфолипаза А, Ед/л	623,00 ± 44,00	1239,00 ± 93,00*	721,00 ± 28,00*#	904,00 ± 30,00*
Билирубин общий, мкмоль/л	9,30 ± 0,90	29,60 ± 1,90*	10,60 ± 1,20*#	19,30 ± 1,50*
Билирубин непрямой, мкмоль/л	1,00 ± 0,20	22,70 ± 1,90*	1,10 ± 0,20*#	2,50 ± 0,40*
Ретенция БСФ, %	2,60 ± 0,40	11,00 ± 0,80*	3,00 ± 0,20*#	5,20 ± 0,20*
Общие липиды, г/л	1,76 ± 0,12	3,21 ± 0,23*	2,12 ± 0,09*	2,31 ± 0,21*
Глюкоза, ммоль/л	6,40 ± 0,20	3,80 ± 0,40*	6,10 ± 0,50*	5,90 ± 0,30*
Белок, г/л	75,00 ± 4,10	49,60 ± 3,10*	77,20 ± 2,70*	79,50 ± 4,90*
Мочевина, ммоль/л	8,00 ± 0,50	4,00 ± 0,20*	7,50 ± 0,20*#	6,10 ± 0,10*
Аммиак, ммоль/л	71,00 ± 2,20	151,00 ± 7,20*	74,80 ± 2,00*#	95,30 ± 1,70*

Примечание. Различия достоверны ( $p < 0,05$ ): \* — для парацетамола по сравнению с интактными животными, для лохеина и силимарина — по отношению к парацетамолу; # — для лохеина по сравнению с силимарином. В каждой группе — 10 животных.

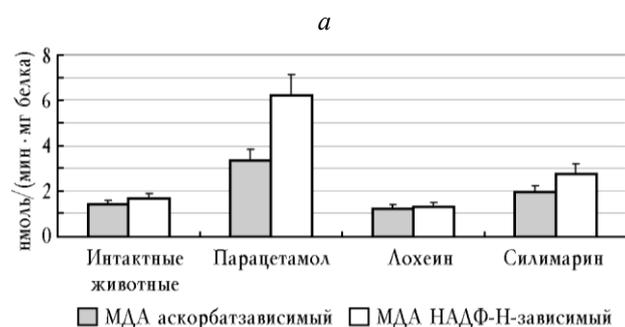
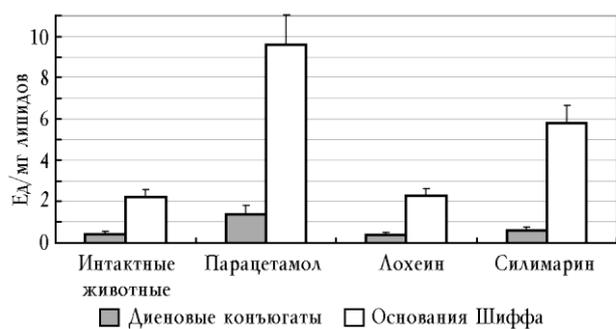


Рис. 1. Влияние гепатопротекторов на липопероксидацию в гомогенатах печени крыс при остром гепатите, вызванном парацетамолом: а — диеновых конъюгатов и оснований Шиффа; б — малонового диальдегида

к уменьшению концентрации общего билирубина в 2,8 раза и активации связывания пигмента с глюкуроновой кислотой; силимарин снижал концентрацию общего билирубина в 1,5 раза. Под влиянием гепатопротекторов ускорялся переход БСФ в желчь. Его ретен-

ция в сыворотке крови под влиянием лохеина становилась в 3,6 раза меньше, чем у животных с острым гепатитом, вызванным парацетамолом. Силимарин снижал ретенцию БСФ только в 2,1 раза.

Общее содержание липидов в крови при терапии лохеином и силимарином регистрировалось на 31–36% меньше, чем при нелеченом остром гепатите, но превышало показатели группы интактных животных в 1,2–1,4 раза. Оба гепатопротектора нормализовали содержание белка в сыворотке крови. Лохеин эффективнее силимарина стимулировал утилизацию аммиака в составе мочевины.

Одновременное с парацетамолом введение гепатопротекторов сопровождалось значительно меньшим, чем у нелеченых крыс, ростом содержания продуктов липопероксидации в гомогенатах печени. Под влиянием лохеина концентрация ДК снижалась в 3,5 раза, оснований Шиффа — в 4,2 раза, замедлялась скорость образования аскорбат- и НАДФ-Н-зависимого МДА в 3 и 6 раз соответственно. Силимарин уменьшал содержание ДК и оснований Шиффа в 2 и 1,5 раза, способствовал снижению скорости продукции МДА в 1,5–2 раза (рис. 1).

Введение D-галактозамина в течение 2 дней приводило к тяжелым метаболическим нарушениям в печени. В сыворотке крови крыс, которым вводили D-галактозамин, активность АсАТ и АлАТ возрастала в 3,2 и 6,9 раза соответственно. Коэффициент АсАТ/АлАТ составлял 0,92 (у интактных животных — 2,0). Актив-

ность фосфолипазы А возрастала в 2,4 раза, элиминация в кровь ЩФ и КФ увеличивалась в 2 и 4 раза соответственно. Содержание общего билирубина повышалось в 2,2 раза, неконъюгированного — в 10,7 раза по сравнению с показателями интактных животных. Коэффициент глюкуронирования билирубина, отражающий состояние антитоксической функции печени, снижался до 50,3% (у интактных животных — 89,8%). Изменения содержания в сыворотке крови глюкозы, аммиака и общих липидов были идентичны изменениям, полученным при интоксикации парацетамолом. Однако *D*-галактозамин сильнее парацетамола снижал уровень белка в сыворотке крови.

Содержание продуктов перекисного окисления липидов — ДК и оснований Шиффа возрастало в 3 и 4 раза соответственно. *D*-галактозамин ускорял образование аскорбат- и НАДФ-Н-зависимого МДА в 2,5—3,5 раза.

Гепатопротекторы препятствовали развитию биохимических нарушений при интоксикации *D*-галакто-

замином (табл. 2). Активность ферментов в крови уменьшалась в 1,5—4,0 раза, коэффициент АсАТ/АлАТ повышался до 1,9, при этом лохейн превосходил силимарин по способности препятствовать диффузии в кровь КФ и фосфолипазы А. Лохейн эффективнее силимарина снижал гипербилирубинемии, концентрацию аммиака в крови, увеличивал связывание билирубина с глюкуроновой кислотой, ослаблял ретенцию БСФ, повышал содержание мочевины. Оба гепатопротектора увеличивали в 1,4—1,8 раза содержание белка, глюкозы в сыворотке крови, уменьшая при этом уровень общих липидов в 1,6 раза.

В гомогенатах печени лохейн снижал содержание ДК и оснований Шиффа в 2,6 и 3,9 раза, замедлял продукцию аскорбат- и НАДФ-Н-зависимого МДА в 2,4 и 3,3 раза соответственно. Силимарин уменьшал содержание продуктов липопероксидации в 1,7 раза (рис. 2).

Таблица 2

Влияние гепатопротекторов на метаболизм печени при острой интоксикации, вызванной *D*-галактозамином ( $X \pm m$ )

Показатель	Интактные животные	<i>D</i> -галактозамин	Лохейн + <i>D</i> -галактозамин	Силимарин + <i>D</i> -галактозамин
АлАТ, мкмоль/(ч · л)	0,61 ± 0,04	4,19 ± 0,08*	0,96 ± 0,12*	1,27 ± 0,24*
АсАТ, мкмоль/(ч · л)	1,21 ± 0,16	3,84 ± 0,16*	1,94 ± 0,15*	2,08 ± 0,17*
КФ, мкмоль/(ч · л)	10,20 ± 1,50	44,20 ± 2,90*	14,50 ± 1,10 <sup>#</sup>	23,70 ± 2,10*
ЩФ, мкмоль/(ч · л)	5,60 ± 0,70	12,00 ± 0,80*	8,70 ± 0,80*	9,40 ± 1,90*
Фосфолипаза А, Ед/л	576,00 ± 36,00	1364,00 ± 83,00*	654,00 ± 21,00 <sup>#</sup>	845,00 ± 34,00*
Билирубин общий, мкмоль/л	8,80 ± 0,90	19,50 ± 1,30*	9,40 ± 1,10 <sup>#</sup>	12,70 ± 1,00*
Билирубин непрямой, мкмоль/л	0,90 ± 0,07	9,70 ± 1,20*	1,10 ± 0,20 <sup>#</sup>	2,00 ± 0,20*
Ретенция БСФ, %	2,10 ± 0,43	8,30 ± 0,50*	2,90 ± 0,70 <sup>#</sup>	4,80 ± 0,20*
Общие липиды, г/л	1,65 ± 0,10	2,78 ± 0,14*	1,74 ± 0,07*	1,81 ± 0,11*
Глюкоза, ммоль/л	6,10 ± 0,20	4,00 ± 0,20*	5,70 ± 0,30*	5,90 ± 0,40*
Белок, г/л	77,00 ± 3,90	39,10 ± 2,70*	70,40 ± 1,70*	65,70 ± 4,10*
Мочевина, ммоль/л	7,80 ± 0,40	3,50 ± 0,20*	7,40 ± 0,10 <sup>#</sup>	5,70 ± 0,10*
Аммиак, ммоль/л	65,70 ± 1,90	141,00 ± 6,30*	76,50 ± 2,30 <sup>#</sup>	97,70 ± 1,10*

Примечание. Различия достоверны ( $p < 0,05$ ): \* — для парацетамола по сравнению с интактными животными, для лохейна и силимарина — по отношению к парацетамолу; <sup>#</sup> — для лохейна по сравнению с силимарином. В каждой группе — 10 животных.

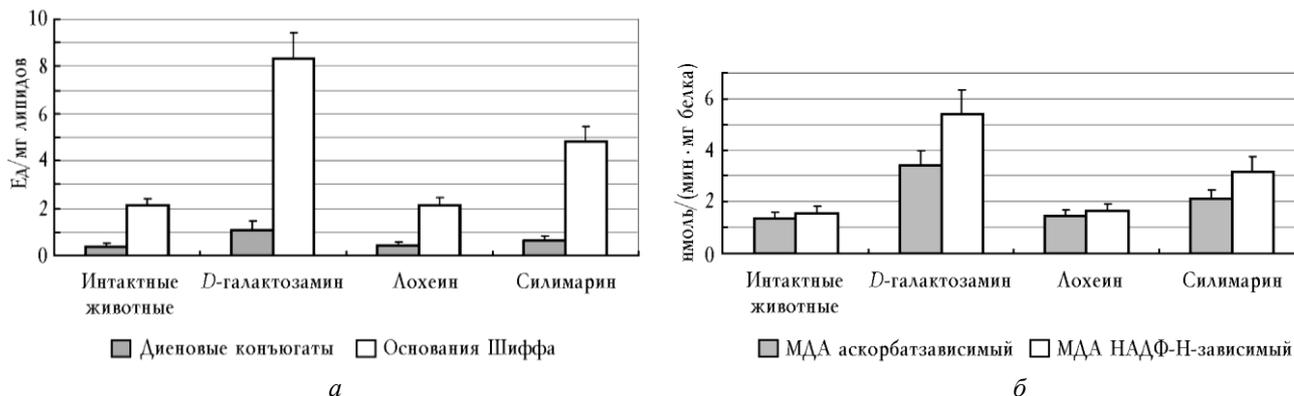


Рис. 2. Влияние гепатопротекторов на липопероксидацию в гомогенатах печени крыс при остром гепатите, вызванном D-галактозамином: а — диеновых конъюгатов и оснований Шиффа; б — малонового диальдегида

### Заключение

Таким образом, лохеин эффективнее силимарина снижал гепатотоксичность парацетамола и D-галактозамина, а также способствовал восстановлению основных функций печени. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что лохеин является высокоэффективным гепатопротектором для патогенетически обоснованной фармакотерапии заболеваний печени, вызванных воздействием токсических агентов.

### Литература

1. Белкин А.Л., Осадчая Л.П. Определение концентрации аммиака в небольших количествах крови // Лаб. дело. 1977. № 3. С. 177.
2. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. С. 683—691.
3. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Механизмы гепато-
4. Израйлет Л.И., Соминский В.Н., Шибяева Т.Н. и др. Модификация бромсульфалеиновой пробы для изучения функционального состояния печени у крыс // Гигиена и санитария. 1976. № 3. С. 59—61.
5. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащий врач. 2002. № 6. С. 55—58.
6. Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. Гепатозащитные свойства солянки холмовой // Хим.-фарм. журн. 1990. № 6. С. 38—40.
7. Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. Экстракт солянки холмовой (лохеин) — эффективная защита печени. Томск: СТТ, 2000. 114 с.
8. Стальная И.Д., Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66—68.
9. Тужилин С.А., Салузня А.И. Метод определения фосфолипазы в сыворотке крови // Лаб. дело. 1975. № 6. С. 334—336.
10. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени // Фарматека. 2003. № 10. С. 94—103.
11. Kolacinski Z., Rusinski P. Paracetamol: therapeutic action, pathogenesis and treatment of acute poisonings complicated by severe liver damage // Pizegl. Lek. 2003. V. 60. № 4. P. 218—222.

Поступила в редакцию 19.05.2006 г.