

УДК 577.29.

ИНТЕНСИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ГЕПАТИТОМ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С МЕЛАКСЕНОМ ИЛИ ЭПИФАМИНОМ

С. С. Попов, К. К. Шульгин, А. Н. Пашков, В. И. Золоедов, Г. И. Шведов

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко,
Воронежский государственный университет*

Включение в базисное лечение лекарственного гепатита эпифамина и мелаксена сопровождалось коррекцией антиоксидантного статуса организма, что подтверждалось изменениями параметров биохемилюминесценции и активности супероксиддисмутазы.

Ключевые слова: лекарственный гепатит, свободнорадикальные процессы, антиоксидантная система, супероксиддисмутаза, эпифамин, мелаксен.

INTENSITY OF FREE RADICAL PROCESSES AND SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH DRUG-INDUCED HEPATITIS UPON COMBINED THERAPY WITH MELAXEN AND EPIFAMINE

S. S. Popov, K. K. Shulgin, A. N. Pashkov, V. I. Zolodov, G. I. Shvedov

Inclusion of melaxen or epifamin into basic therapy of patients with drug-induced hepatitis was followed by correction of antioxidant status of the body, which was confirmed by a change in biochemiluminescence parameters and superoxide dismutase activity.

Key words: drug-induced hepatitis, free radical processes, antioxidant system, superoxide dismutase, epifamin, melaxen.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительная характеристика способности мелаксена и эпифамина влиять на интенсивность свободнорадикального окисления биосубстратов и активность супероксиддисмутазы (СОД) у больных с лекарственным гепатитом, развивающимся на фоне приема противотуберкулезных препаратов.

Лекарственные гепатиты у больных туберкулезом относят к категории преимущественно токсических побочных реакций полихимиотерапии. Важнейшим патогенетическим фактором в развитии токсического гепатита является действие активных форм кислорода (АФК) на клеточный гомеостаз, что приводит к развитию окислительного стресса, в основе которого лежит дисбаланс между интенсивностью свободнорадикального окисления (СО) и активностью антиоксидантной системы (АОС) организма. Негативные эффекты АФК в значительной степени подавляются под действием АОС организма, к ферментативному звену которой относится супероксиддисмутаза (СОД; КФ1. 15. 1. 1.), катализирующая реакцию дисмутации супероксиданионрадикалов с образованием кислорода и пероксида водорода [3].

Имеются данные об антиоксидантных свойствах гормона эпифиза и экстрапинеальных тканей — мелатонина [5]. В связи с этим приобретает актуальность исследование антиоксидантной активности эпифамина и мелаксена у больных лекарственным гепатитом. Эпифамин — пептидный биорегулятор, тропный к эпителиально-эпифизарной области, он относится к классу цитомединов, способных обеспечивать коррекцию содержания мелатонина в организме. Мелаксен является

лекарственным препаратом, имеющим в своем составе мелатонин.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В клиническое исследование было включено 105 человек с лекарственным гепатитом, развивающимся вследствие комплексного приема 4—5 противотуберкулезных препаратов (изониазид, стрептомицин, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, микобутин). Среди них 62 мужчины (61 %) и 43 женщины (39 %). Возраст больных составлял от 21 до 75 лет: средний возраст — $(45,2 \pm 7,3)$ года. Все пациенты были больны инфильтративным туберкулезом легких. Средняя продолжительность заболевания составляла $(2,6 \pm 0,4)$ месяца. Диагноз лекарственного гепатита был поставлен на основании клинических признаков заболевания, биохимического исследования крови, данных ультразвукового исследования печени. Критериями исключения из исследования являлись: вирусные гепатиты, злокачественные новообразования, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

Больные были поделены на 3 группы. Первая группа пациентов (35 человек) находилась на базисном лечении гепатопротекторами (карсил, эссенциале). Вторая группа пациентов (39 человек) дополнительно к гепатопротекторам получала эпифамин («Клиника Института биорегуляции и геронтологии», Россия; удостоверение качества и безопасности № 103, регистрационное удостоверение № 004471.Р.643.04.2003) по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день за 10—15 минут до еды в течение 7 дней. Третья группа пациентов (31 человек)

дополнительно к гепатопротекторам получала мелаксен (Unifarm, Inc., США) по 1 таблетке, содержащей 3 мг мелатонина, 1 раз в день за 30-40 минут перед сном в течение 10 дней. Контрольную группу составили 65 практически здоровых лиц в возрасте от 21 до 52 лет с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови.

Интенсивность СО определяли на биохемилюминометре БХЛ-07 с программным обеспечением. Кинетическую кривую биохемилюминесценции регистрировали в течение 30 секунд и определяли следующие параметры: светосумму хемилюминесценции (S), интенсивность вспышки (I_{\max}) и величину тангенса угла наклона кинетической кривой ($\text{tg } \alpha_2$). Активность СОД определяли на спектрофотометре Hitachi U-1900 (Япония) по ингибированию скорости восстановления нитросинего тетразолия в неэнзиматической системе фенозинметасульфата и НАДН при длине волны 540 нм [2]. Активность фермента выражали в ферментативных единицах (Е) в расчете на мл сыворотки и в виде удельной активности. Общий белок определяли унифицированным методом по биуретовой реакции [1]. Активность аланинаминотрансферазы (АлАт) определяли с помощью набора реактивов «Витал Диагностик» (Санкт-Петербург).

При статистической обработке использовали стандартные методы вариационной статистики (расчет средних значений (M), ошибка средних значений (m), t -критерия Стьюдента) и непараметрического теста Вилкоксона с использованием прикладных программ «STATISTICA 6.0», достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние функции печени у больных 1, 2 и 3-й групп до лечения по сравнению с контрольной группой характеризовалось возрастанием уровня активности АлАт в 1,8, 2,1 и 1,7 ($p < 0,05$) раза соответственно по сравнению с верхней границей нормы [189 нмоль (с. л.)]. Данный биохимический показатель подтверждает, что на фоне приема противотуберкулезных препаратов у больных происходило нарушение метаболизма и повреждение гепатоцитов. После стандартного лечения гепатопротекторами (карсил и/или эссенциале) происходило уменьшение активности АлАт в среднем в 2,2 ($p < 0,05$) раза. В сыворотке крови 2-й группы пациентов, принимавших помимо гепатопротекторов эпифамин, происходило снижение уровня АлАт в 2,3 ($p < 0,05$) раза, а после комбинированной терапии с мелаксеном — в 3,1 ($p < 0,05$) раза. Таким образом, включение в стандартную терапию эпифамина и мелаксена усиливало гепатопротекторное действие, по-видимому, за счет антиоксидантного эффекта.

В сыворотке крови больных 1, 2 и 3-й групп перед применением гепатопротекторов — карсила и/или эссенциале, такие параметры БХЛ, как S и I_{\max} , характеризующие интенсивность СО, были выше в среднем в

2,5 ($p < 0,05$) и 1,9 ($p < 0,05$) раза соответственно, по сравнению с нормой. Это указывает на то, что развивающееся при приеме противотуберкулезных препаратов лекарственное поражение печени сопровождалось значительной интенсификацией СО. Такой показатель, как $\text{tg } \alpha_2$, отражающий степень активности АОС организма, был ниже в 1,4 ($p < 0,05$) раза по сравнению с соответствующим значением в норме, что свидетельствовало о снижении антиоксидантного потенциала организма больных. После проведения лечения с применением гепатопротекторов наблюдались уменьшение S в 1,5 раза и I_{\max} в 1,3 ($p < 0,05$) раза, при этом $\text{tg } \alpha_2$ возрастал в среднем на 15 % ($p < 0,05$) по сравнению с результатами до лечения. Таким образом, на фоне базисной терапии происходило снижение выраженности окислительного стресса, за счет антиокислительного эффекта силимарина и эссенциальных фосфолипидов, входящих в состав гепатопротекторов [4, 6].

После комплексного лечения гепатопротекторами и эпифамином в сыворотке крови больных 2-й группы происходило уменьшение как S, так и I_{\max} в среднем в 1,6 ($p < 0,05$) раза. Величина $\text{tg } \alpha_2$ увеличивалась на 21 % ($p < 0,05$) по сравнению с результатами до лечения. По-видимому, при действии эпифамина происходила коррекция содержания мелатонина и повышение антиоксидантного статуса пациентов. В 3-й группе больных после комбинированной терапии с мелаксеном параметры S и I_{\max} уменьшались в 1,6 и 1,7 ($p < 0,05$) раза соответственно, по сравнению с результатами, полученными до лечения. Величина $\text{tg } \alpha_2$ увеличивалась на 36 %, что выше показателей, полученных в первой и второй группах. Очевидно, мелатонин, входящий в состав препарата, оказывал положительное действие на свободнорадикальный гомеостаз и защиту гепатоцитов от действия АФК.

При лекарственном гепатите активность СОД, выраженная в Е/мл сыворотки крови, во всех группах больных увеличивалась в среднем в 1,3 ($p < 0,05$) по сравнению с нормой (рис. А). Удельная активность фермента повышалась в меньшей степени — в 1,2 ($p < 0,05$) раза (рис. Б). Возрастание активности данного фермента может иметь адаптивное значение в условиях повышенной выработки АФК [4]. После проведения базисной терапии активность СОД, выраженная как в Е/мл сыворотки крови, так и в виде удельной активности, достоверно не изменялась.

При комбинированной терапии с эпифамином у больных 2-й группы происходило возрастание активности СОД, выраженной в Е/мл сыворотки крови, на 20,0 % ($p < 0,05$), удельной активности — на 16,5 % ($p < 0,05$). Применение комбинированной терапии с мелаксеном сопровождалось также возрастанием активности СОД, выраженной в Е на мл, и удельной активности в сыворотке крови больных с лекарственным поражением печени на 22,1 и 18,0 % соответственно по сравнению с результатами до лечения, что, очевидно, было сопряжено с воздействием на ферментативную активность

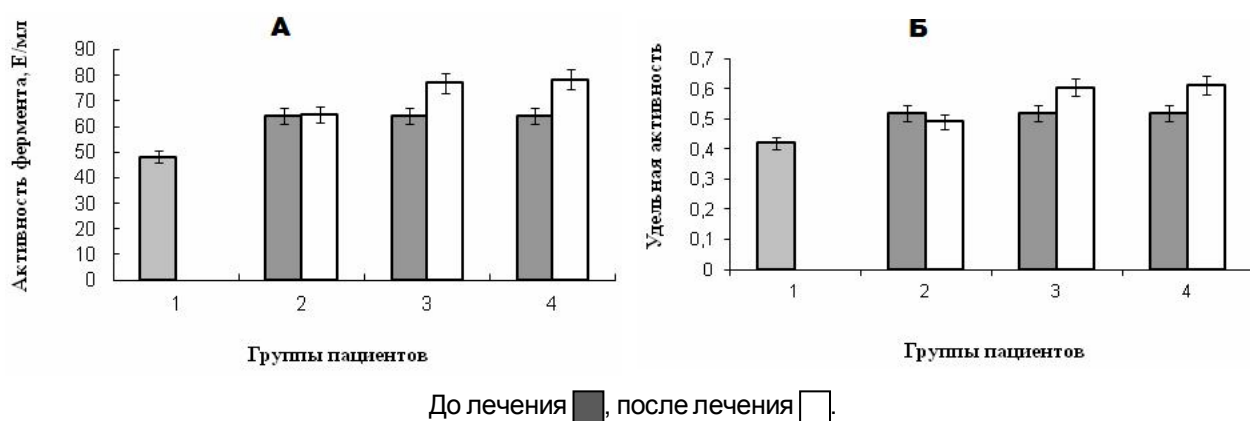


Рис. Активность супероксиддисмутазы, выраженная в Е на мл (А), и удельная активность (Б), в сыворотке крови в норме (1), у больных с лекарственным гепатитом после стандартного лечения (2), при комбинированной терапии с эпифамином (3) и мелаксеном (4)

мелатонина, уровень которого корректируется под действием данных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение препаратов, способных корректировать уровень мелатонина, в базисную терапию лекарственного гепатита, приводило к более выраженному антиокислительному эффекту и усилению гепатопротекторного действия по сравнению с применением традиционных гепатопротекторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матасова Л. В. Лабораторные работы и задачи по биохимии. — Воронеж: ВГУ, 2006.
2. Матюшин Б. Н. // Лабораторное дело. — 1991. — № 7. — С. 16—19.
3. Anisimov V. N. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. — 2003. — Vol. 46 (3) — P.221—234.

4. Mayo J. C., Tan D. X., Sainz R. M. // Free Radic Res. — 2003 — Vol. 37 (5). — P. 543—553.
5. Mi L. J., Mak K. M., Lieber C. S. // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2000. — Vol. 24 (2). — P. 20712.
6. Minor Th., Chung C. W., Yamamoto Y. // Eur. Surg. Res. — 1992. — Vol. 24. — P. 333—338.
7. Ohbayashi H. // Progr. Med. — 2004. — Vol. 24. — P. 1751—1756.
8. Stocker R., Frei B. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. — London: Academic Press. — 1991.

Контактная информация

Попов Сергей Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии, Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, e-mail: popov-endo@mail.ru.