

ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-ДЕЗМЕТОКСИКАРБОНИЛ-2-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА

Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудий, Н. Ж. Басченко, Н. С. Макара, Р. Ю. Хисамутдинова, С. Ф. Габдрахманова, Н. А. Иванова, В. С. Назаров¹

На моделях токсического гепатита, вызванного парацетамолом или четыреххлористым углеродом, показано, что 11-дезоксимизопропростол при лечебном режиме введения проявляет гепатопротекторную активность, снижая уровни аланинамино- и аспартатаминов-трансферазы в сыворотке крови, а также антиоксидантные свойства, нормализуя процессы перекисного окисления липидов в печени крыс.

Ключевые слова: 11-дезоксимизопропростол, мизопропростол, гепатопротекторная активность, парацетамол, четыреххлористый углерод, гепатит

ВВЕДЕНИЕ

Синтетические простагландины, в частности, мизопропростол, обладают выраженной гепатопротекторной активностью [7, 8] и в некоторых случаях могут успешно заменять лекарственные препараты непростагландинового ряда [6, 9]. Вместе с тем мизопропростол вызывает ряд побочных эффектов и имеет небольшую терапевтическую широту действия. Таким образом, поиск новых синтетических простагландинов, обладающих гепатопротекторной активностью и вызывающих меньше побочных эффектов, актуален.

Целью работы было изучение гепатопротекторной активности 11-дезоксипростагландин-2-этоксикарбонил-11-дезоксимизопростагландин (11-дезоксимизопростагландин) [3]. Поражение печени различной этиологии, в том числе токсическое, сопровождается накоплением свободнорадикальных процессов и усилением перекисного окисления липидов, что оказывает повреждающее действие на структуру и функцию клеточных мембран и связанные с мембранами биохимические и физиологические процессы [1, 5]. Исходя из этого, задачами данного исследования было изучение влияния 11-дезоксимизопростагландин на уровень ферментов трансаминаз и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови крыс на моделях токсического гепатита при лечебном режиме введения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальный токсический гепатит вызывали подкожным введением 50 % масляного раствора четыреххлористого углерода (0,4 мл на 100 г массы) в течение 4 дней. Лекарствен-

ное поражение печени воспроизводили введением парацетамола в желудок в дозе 500 мг/кг в течение 2 дней [2]. Исследования проводили на 80 белых беспородных крысах обоего пола массой 160 – 200 г. По окончании эксперимента животных усыпляли хлороформом. О гепатозащитном действии судили по активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминов-трансферазы (АСТ). Антиоксидантную активность 11-дезоксимизопростагландин оценивали по содержанию в гомогенате печени ТБК-реагирующего реагента (МДА) [4]. Уровни ферментов трансаминаз: аланинаминотрансферазы и аспартатаминов-трансферазы определяли в сыворотке крови. Статистическую обработку полученных результатов проводили путем подсчета средних значений, средних квадратичных отклонений, ошибки средних и достоверность различий между двумя средними с использованием t-критерия Стьюдента. Различия между группами считали существенными при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследуемое соединение и препараты сравнения вводили внутрь в течение 7 дней после воспроизведения гепатитов в следующих дозах: 11-дезоксимизопростагландин — 0,04 мг/кг, мизопропростол — 0,04 мг/кг, эссенциале — 12 мг/кг. 11-дезоксимизопростагландин и мизопропростол вводили в виде масляных растворов, эссенциале в водном растворе. Контрольные животные получали растительное масло в эквивалентном объеме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение четыреххлористого углерода (CCl_4) в течение 4 дней вызывает повышение активности маркерных ферментов аланин- и аспартатаминов-трансфераз в 5,1 и 3,2 раза соответственно. Парацетамол в дозе 500 мг/кг в течение 2 дней в желудок увеличивает содержание АЛТ на 65 % и АСТ на 45 %.

Лечение отравленных CCl_4 животных 11-дезоксимизопростагландином снижало уровень трансаминаз: АЛТ — в 1,7 и АСТ — в 2 раза по сравнению с контролем и было аналогично действию эссенциале. Введение 11-дезоксимизопростагландин при интоксикации парацетамолом также приводит к уменьшению этих показателей крови по сравнению с контролем (гепатит) и аналогично препарату сравнения эссенциале (табл. 1).

Интоксикация животных четыреххлористым углеродом и парацетамолом характеризуется резким ускорением свободнорадикального окисления липидов [5].

¹ Кафедра фармакологии № 1 (зав. — проф. Е. К. Алехин) Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, 450000, ул. Ленина, 3; лаборатория новых лекарственных средств (зав. — доц. Н. Ж. Басченко) Института органической химии УНЦ РАН, Уфа, 450054, пр. Октября, 71, e-mail: newpharm@anrb.ru

Таблица 1. Влияние 11-дезоксимизопроста на показатели, характеризующие поражение гепатоцитов при интоксикации четырёххлористым углеродом и парацетамолом ($n = 6$)

Группа	Показатель, мкмоль/ч·л	
	АЛТ	АСТ
Интактные животные	$0,92 \pm 0,09$	$1,94 \pm 0,25$
CCl ₄ -гепатит контроль	$4,7 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,1$
11-дезоксими- зопростол	$3,1 \pm 0,4^*$	$5,5 \pm 0,2^*$
эссенциале	$2,3 \pm 0,51^*$	$3,5 \pm 0,46^*$
Парацетамол- ловый ге- патит контроль	$1,95 \pm 0,07^*$	$1,75 \pm 0,05^*$
11-дезоксими- зопростол	$1,33 \pm 0,07^*$	$1,09 \pm 0,05^*$
эссенциале	$1,16 \pm 0,1^*$	$1,23 \pm 0,05^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2: n — количество животных в группах; * — достоверные результаты по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

При CCl₄-гепатите содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (МДА), увеличивается в 3,5 раза по сравнению с интактными животными. Выраженная активация ПОЛ (в 3,8 раза по сравнению с контролем) наблюдается и при лекарственном повреждении печени парацетамолом. 11-дезоксимизопростол обладает свойством ингибировать ПОЛ. Содержание малонового диальдегида при введении 11-дезоксимизопроста животным с токсическим гепатитом, вызванным CCl₄ и парацетамолом, достоверно меньше, чем у контрольных (гепатит) животных. Антиоксидантный эффект исследуемого препарата аналогичен действию эссенциале (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. 11-дезоксимизопростол в дозе ЕД₅₀, равной 0,04 мг/кг (1/1000 от ЛД₅₀ при введении крысам внутрь) оказывает выраженное гепатопротекторное действие при различных повреждениях печени. Под влиянием соединения снижается активность маркерных ферментов (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза).

2. 11-дезоксимизопростол обладает выраженной антиоксидантной активностью, обеспечивая ингибирую-

Таблица 2. Влияние 11-дезоксимизопроста на содержание малонового диальдегида (МДА) в печени крыс при интоксикации ксенобиотиками ($n = 6$)

Группа животных	Доза, мг/кг	МДА, ммоль/г в печени	
		CCl ₄ -гепатит	парацетамоло- вый гепатит
11-Дезоксими- зопростол	0,04	$0,25 \pm 0,03$ $p_{1-6} < 0,01$	$0,58 \pm 0,013$ $p_{1-6} < 0,01$
Мизопростол	0,04	$0,31 \pm 0,02$ $p_{2-6} > 0,05$	$0,49 \pm 0,04$ $p_{2-6} < 0,01$
Эссенциале	12	$0,28 \pm 0,02$ $p_{2-6} < 0,05$	$0,51 \pm 0,03$ $p_{3-6} > 0,002$
Интактные	—	$0,10 \pm 0,03$ $p_{5-6} < 0,001$	$0,22 \pm 0,05$ $p_{5-6} < 0,002$
Контроль (гепатит)	—	$0,35 \pm 0,01$	$0,85 \pm 0,08$

щее действие на свободнорадикальное окисление липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Мышкин, Д. А. Еникеев, *Химические поражения организма (молекулярно-клеточные механизмы, патогенез, клиника, лечение). Учебное руководство*, Уфа (2000).
2. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Ф. П. Фисенко (ред), Москва (2000).
3. Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудий, Л. Т. Карачурина и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(1), 34 – 36 (2003).
4. И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили, *Современные методы в биохимии*, Москва (1977).
5. G. M. Campo, F. Squadrito, and S. Ceccarelli, *Free Radic. Res.*, **34**(4) 379 – 93 (2001).
6. R. Flisiak and D. Prokopowicz, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **60**(4 – 6), 161 – 165 (2000).
7. Y. Haba and T. Kuroda, *Thromboxane, Eur Surg Res.*, **27**(2), 100 – 110 (1995).
8. K. S. Henley, M. Lucey, D. Normolle, R. Merion, et al., *Hepatology*, **21**(2), 366 – 372 (1995).
9. K. Pawlowska-Goral and M. Wardas, *Exp. Toxicol. Pathol.*, **53**(2 – 3), 195 – 197 (2001).

Поступила 01.11.06

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF 2-DEMETHOXYCARBONYL-2-ETHOXYCARBONYL-11-DEOXYMISOPROSTOL

T. A. Sapozhnikova, F. S. Zarudii, N. Zh. Baschenko, N. S. Makara, R. Yu. Khisamutdinova, S. F. Gabdrakhmanova, N. A. Ivanova, and V. S. Nazarov

Institute of Organic Chemistry, Ural Scientific Center, Russian Academy of Sciences, pr. Oktyabrya 71, Ufa, Bashkortostan, 450054 Russia
e-mail: newpharm@anrb.ru

2-Demethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonyl-11-deoxymisoprostol (11-DMP) produces antioxidant effect on the models of toxic hepatitis induced by paracetamol and carbon tetrachloride. The drug normalizes the lipid peroxidation (LPO) process in rat liver of the rat and the levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in the rat blood, thus demonstrating hepatoprotective action.