

УДК 616.36:615.262.1

ЯВЛЕНИЕ СТИМУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОЙ ПЕЧЕНИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ НИЗКИМИ ДОЗАМИ КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ

© 2003 г. И.А. Щекина, А.И. Сливкин, Гладков Б.А, И.К. Щекин

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

Известный препарат кислота ацетилсалициловая (АСК) относится к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и обладает широким спектром фармакологических эффектов, как терапевтических, так и побочных. Все основные терапевтические и побочные эффекты АСК обусловлены подавлением ферментов циклооксигеназы-1,2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2).

В зависимости от величины принимаемой дозы проявляются различные фармакодинамические свойства кислоты ацетилсалициловой. Таким образом, «биохимическая селективность» АСК может быть достигнута варьированием дозы.

Оценку гепатотропного действия препарата АСК проводили с помощью теста гексеналового сна у животных. Характеристику гепатотропного действия препарата определяли по биохимическим и энзимологическим показателям: аспарагиновой аминотрансферазе (АСаТ), аланиновой аминотрансферазе (АЛаТ) и бромсульфалеиновой пробе (БСП).

В печени опытных животных обнаружены довольно многочисленные митозы гепатоцитов, что свидетельствует о стимуляции кислотой ацетилсалициловой пролиферативной активности гепатоцитов, появились зоны регенерации паренхимы одновременно с деструктивными.

Основываясь на данных литературных источников и результатах эксперимента, можно заключить, что низкие дозы кислоты ацетилсалициловой могут выступать модуляторами репаративных процессов печени на фоне токсического повреждения. Проведенное исследование расширяет представления о фармакодинамике кислоты ацетилсалициловой и позволяет рекомендовать препарат АСК как потенциальный гепатопротектор.

Большинство ксенобиотиков подвергается в организме биотрансформации в микросомальных системах печени и некоторые вещества в процессе метаболизма могут трансформироваться в активные промежуточные продукты, которые токсичны в отношении различных органов. Число примеров такой токсичности быстро увеличивается. В фармакотерапии и профилактике токсических гепатитов широкое применение получили: 1) витаминные препараты; 2) флавоноиды; 3) индукторы ферментативной системы печени; 4) ингибиторы перекисного окисления липидов [1]. В зависимости от тяжести, гепатиты нарушают функции печеночных ферментов, метаболизирующих лекарства, особенно микросомальных оксидаз, и тем самым значительно влияют на элиминацию лекарств. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в терапевтических дозах могут привести к образованию активных продуктов, обладающих гепатотоксичностью. Известный препарат кислота ацетилсалициловая (АСК) относится к группе НПВС и обладает широким спектром фар-

макологических эффектов, как терапевтических, так и побочных [2]. Все основные терапевтические и побочные эффекты АСК обусловлены подавлением ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие АСК связывают с ее способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как антиагрегационный эффект, ulcerогенность - с подавлением активности ЦОГ-1 [3]. В зависимости от величины принимаемой дозы проявляются различные фармакодинамические свойства кислоты ацетилсалициловой. Таким образом, «биохимическая селективность» АСК может быть достигнута варьированием дозы.

Оценку гепатотропного действия препарата АСК проводили с помощью теста гексеналового сна у животных. Характеристику гепатотропного действия препарата определяли по биохимическим и энзимологическим показателям: аспарагиновой аминотрансферазе (АСаТ), аланиновой аминотрансферазе (АЛаТ) и бромсульфалеиновой пробе (БСП).

Эксперимент проводили на 36 беспородных белых крысах самцах массой 200-250 г. Препарат АСК в дозе 1 мг/кг в виде раствора и дистиллированную воду вводили животным однократно внутривенно через зонд в дозе 1 мг/кг, гексенал - в дозе 70 мг/кг внутривенно, 50% масляной раствор CCl_4 - подкожно, однократно, дробно в 2 участка тела (задние конечности) в дозе 5 мг/кг. Исследование с гексеналом проводили в три этапа. На первом этапе изучали влияние препарата на продолжительность гексеналового сна по показателю “бокового положения” животных. Эксперимент проводился с 2-мя группами животных: I группа (контроль) – 6 животных, которым за 1 час до введения гексенала вводили дистиллированную воду; II группа (опытная) - 6 животных, которым за 1 час до введения гексенала вводили препарат АСК в дозе 1 мг/кг. На втором этапе исследовали гепатотропное действие препарата

АСК при его ежедневном введении в течение 13 дней. На этом этапе было использовано 2 группы животных: I группа (контроль) - 6 животных, которым в течение 13 дней ежедневно вводили дистиллированную воду. Введение гексенала проводили спустя сутки после последнего введения дистиллированной воды (на 14-е сутки). II группа (опытная) - 6 животных, которые получали препарат АСК в дозе 1 мг/кг ежедневно в течение 13 дней. Спустя 1 сутки после окончания введения препарата (т.е. на 14-е сутки) им вводили гексенал. На третьем этапе исследовали гепатопротекторное действие препарата АСК в дозе 1 мг/кг при его лечебно-профилактическом применении на модели острого гепатита при интоксикации CCl_4 . На этом этапе было использовано 2 группы животных: I группа (контроль) - 6 животных, которые ежедневно получали дистиллированную воду в течение 13 дней. На 7-е сутки от начала введения живот-

Таблица 1

Изменение продолжительности гексеналового сна и основных биохимических показателей в сыворотке крови крыс при введении АСК в дозе 1 мг/кг при внутрибрюшинном введении 70 мг/кг гексенала

Группа наблюдений, N=6	Показатели			
	Продолжительность сна (мин)	АЛаТ мккат/л	АСаТ мккат/л	БСП, мг %
Контроль	11,8±0,36	0,44±0,09	0,62±0,05	0,0019±4,3·10 ⁻⁵
АСК	10,8±0,50	0,43±0,01	0,54±0,03	0,0019±2,8·10 ⁻⁵

различия статистически недостоверны при $p > 0,05$ в сравнении с контрольной группой

Таблица 2

Изменение продолжительности гексеналового сна и основных биохимических показателей в сыворотке крови крыс в хроническом эксперименте (введение АСК в дозе 1 мг/кг 13 дней) при внутрибрюшинном введении 70 мг/кг гексенала

Группа наблюдений, N=6	Показатели			
	Продолжительность сна (мин)	АЛаТ мккат/л	АСаТ мккат/л	БСП, мг %
Контроль	22,6±0,44	0,57±0,03	0,69±0,04	0,0014±1,9·10 ⁻⁶
АСК	20,6±0,40	0,42*±0,01	0,51±0,01*	0,0006*±1,5·10 ⁻⁶

* различия статистически достоверны при $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой

Таблица 3

Изменение продолжительности гексеналового сна и основных биохимических показателей в сыворотке крови крыс в хроническом эксперименте на фоне модельного гепатита (введение АСК в дозе 1 мг/кг 13 дней) при внутрибрюшинном введении 70 мг/кг гексенала

Группа наблюдений, N=6	Показатели			
	Продолжительность сна (мин)	АЛаТ мккат/л	АСаТ мккат/л	БСП, мг %
Контроль	43,0±2,20	0,91±0,03	0,63±0,06	0,0012±2,4·10 ⁻⁶
АСК	41,5±0,80	0,71*±0,04	0,55*±0,02	0,0008*±2,0·10 ⁻⁶

* различия статистически достоверны при $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой

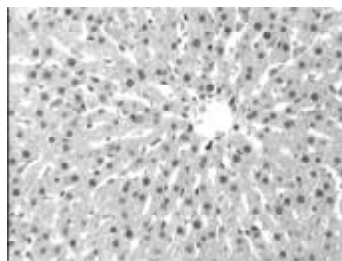
ным вводили CCl_4 . Спустя 1 сутки после окончания введения дистиллированной воды (т.е. на 14-й день) им вводили гексенал; II группа (опытная) – 6 животных, которые ежедневно получали препарат АСК в дозе 1 мг/кг в течение 13 дней. На 7-е сутки от начала введения препарата им также вводили CCl_4 . Спустя 1 сутки после окончания введения препарата (т.е. на 14-е сутки) им вводили гексенал. После окончания эксперимента животные контрольной и опытных групп умерщвлялись декапитацией под эфирным наркозом, затем проводилось патологоанатомическое вскрытие трупов и гистологическое исследование печени [4].

В результате проведенных исследований установлено, что при пероральном однократном введении АСК в дозе 1 мг/кг продолжительность гексеналового сна, активность ферментов печени и БСП по отношению к контрольной группе не менялась ($p > 0,05$) (табл. 1), что свидетельствует об отсутствии влияния АСК в низких дозах на антиоксидационную функцию печени у интактных животных. Однако, изучавшийся препарат оказывал гепатозащитный эффект в хроническом эксперименте и на фоне дистрофии печени, развившейся вследствие введения CCl_4 . Об этом свидетельствуют изменения основных биохимических показателей в сыворотке крови, продолжительность гексеналового сна (табл. 2) и результаты патоморфологического исследования печени. У животных, получавших АСК в дозе 1 мг/кг частично восстанавливалась секреторная функция печени, снижалась активность трансаминаз: АЛат – на 27 % в хроническом эксперименте и на 22 % на фоне модельного гепатита, АСаТ на 24 % в хроническом опыте и на 13 % на фоне дистрофии печени (табл. 3). АСК не устраняет нарушение экскреторной функции печени (синдром холестаза), но оказывает мембраностабилизирующее действие, защищает гепатоциты от воздействия мембранотропного яда. Скорость элиминации бромсульфалеина уменьшалась в хроническом опыте при введении АСК ацетилсалициловой на 57,7 % и на фоне экспериментального гепатита на 43,3 %.

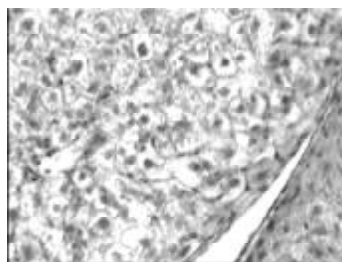
Результаты эксперимента представлены в таблице 1, 2, 3.

У животных, получавших АСК в дозе 1 мг/кг в той же дозе однократно и в хроническом эксперименте патологических изменений печени не обнаружено.

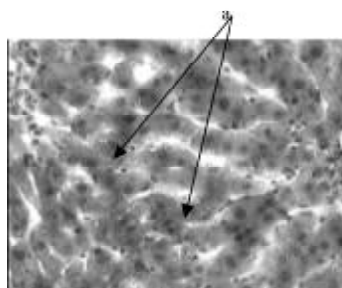
У контрольных животных с модельным гепатитом (рис. 1) в печени обнаружены однотипные изменения, выраженный центролобулярный гепатит, наиболее яркими признаками которого, являлись гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов вокруг центральных вен с лимфомакрофагальной инфильтрацией, а также жировая дистрофия гепатоцитов, которая нарастает от периферии к центру печеночных долек. В печени опытных животных обна-



1. Фрагмент печени крысы (контроль). Об. 40, ок. 10. Окраска гематоксилин-эозином



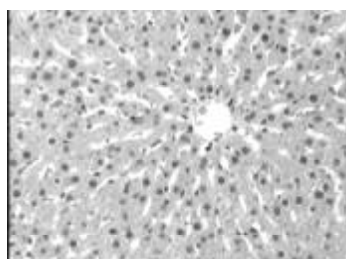
2. Фрагмент печени крысы (контроль). Центролобулярный модельный гепатит. Об. 40, ок. 10. Окраска по Ван-Гизону



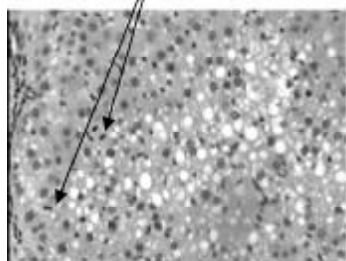
3. Фрагмент печени крысы, получавшей комбинацию препарат АСК в дозе 1 мг/кг на фоне модельного гепатита. Об. 40, ок. 10. Окраска Суданом III. а) жировое перерождение печени

Рис. 1. Микропрепараты животных, получавших препарат АСК в дозе 1 мг/кг на фоне модельного гепатита в хроническом эксперименте

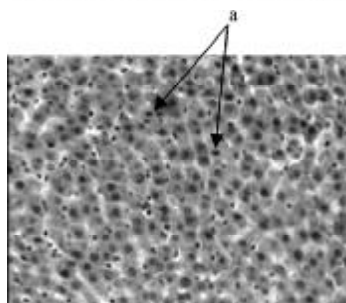
ружены довольно многочисленные митозы гепатоцитов (рис. 2), что свидетельствует о стимуляции кислотой ацетилсалициловой пролиферативной активности гепатоцитов, появились зоны регенерации паренхимы одновременно с деструктивными. Объяснение данному парадоксальному эффекту можно сделать исходя из следующего предположения: изменения в ядрах покоящихся клеток обратимы независимо от направления их дифференцировки [5]. Появление стимулирующих сигналов способно возратить покоящееся ядро в клеточный цикл. Если в окружающей среде появляются стимуляторы клеточного размножения (а в их роли могут выступать низкие дозы АСК), клетка покидает период покоя вследствие падения концентрации ингибитора или его инактивации. В покоящихся клетках функция эндогенного ингибитора (что может быть связано с цАМФ) состоит в подавлении экспрессии генов, контролирующих реакции подготовки к синтезу ДНК. В присутствии экзогенного стимулятора экспрессия генов восстанавливается вследствие снижения концентрации ингибиторов, и клетки беспрепятственно проходят по циклу до митоза [5]. Таким образом, стимуляция выхода клеток из состояния покоя опре-



1. Фрагмент печени крысы (контроль). Об. 40, ок. 10. Окраска гематоксилин-эозином



2. Фрагмент печени крысы, получавшей препарат АСК в дозе 1 мг/кг на фоне модельного гепатита. Жировое перерождение печени. Об. 40, ок. 10. Окраска гематоксилин-эозином. а) митозы гепатоцитов



3. Фрагмент печени крысы, получавшей препарат АСК в дозе 1 мг/кг. Об. 40, ок. 10. Окраска по Ван-Гизону. а) митозы гепатоцитов

Рис. 2. Микропрепараты животных, получавших препарат АСК в дозе 1 мг/кг на фоне модельного гепатита в хроническом эксперименте

деляется факторами окружающей среды, в качестве которых может выступать АСК в низких дозах.

Основываясь на данных литературных источников [6] и результатах эксперимента, можно заключить, что низкие дозы кислоты ацетилсалициловой могут выступать модуляторами репаративных процессов печени на фоне токсического повреждения. Проведенное исследование расширяет представления о фармакодинамике кислоты ацетилсалициловой и позволяет рекомендовать препарат АСК как потенциальный гепатопротектор.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Н.Н. Каркищенко*, в кн.: Фармакологические основы терапии, М., Медицина, 1996, С. 109.
2. Антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислоты (Пер.с англ.) /Под ред. Руды М.Я. – М.: Химические свойства, 1999. - Руды М.Я.- 345 с.
3. Ингибиторы циклооксигеназы-2; современная концепция/Насонов Л.Е.// Терапевтический архив. – 1999. – № 11. – С. 54 – 57.
4. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – М. – 1963. – С. 129 – 142.
5. Полуновский В.А. Генетический контроль размножения клеток и эволюция клеточного цикла//Цитология. – 1982. – Т. XXIV. - № 12. – С. 1379 – 1389.
6. Щекина И.А., Гладков Б.А., Николаевский В.А., Лобеева Н.В., Медникова Г.Н. Способ защиты печени от ксенобиотиков в эксперименте: патент 2195936, Россия А 61К31/616, А 61Р1/16.