Фармакологические подходы к регуляции функций печени*

Венгеровский А.И.

Pharmacological methods of regulation of liver functions

Vengerovsky A.I.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Венгеровский А.И.

Представлены данные о терапевтической активности, механизме действия и комбинированном применении оригинальных природных гепатопротективных средств эплира, лохеина и максара в сравнении с эффектами эссенциале и легалона при экспериментальном токсическом гепатите и модели синдрома Рейе.

Ключевые слова: гепатопротективные средства, токсический гепатит.

This paper presents the results of comparative study of the therapeutic activity, mechanism of action and combined use of original natural hepatoprotective agents eplir, lochein, macsar, essentielle, and legalon in experimental toxic hepatitis and Reye's syndrome model.

Key words: hepatoprotective agents, toxic hepatitis.

УДК 616.36-085

Основными лекарственными средствами, воздействующими на метаболизм и функциональное состояние печени, являются ферментиндуцирующие и гепатопротективные препараты.

Ферментиндуцирующие средства стимулируют белково-синтетическую и антиоксидантную функции печени как в норме, так и при патологии. Препараты этой группы увеличивают продукцию нуклеиновых кислот, белка, ферментов, мембранных фосфолипидов, вызывают пролиферацию эндоплазматического ретикула, стабилизируют лизосомы. Индукторы активируют синтез определенных изоферментов цитохрома Р-450, например, противоэпилептические средства, глюкокортикоиды, клотримазол и рифампицин, повышают образование изофермента 3А4. Индукции подвергаются также ферменты конъюгации — глюкуронилтрансфераза и глутатион-S-трансфераза. Скорость биотрансформации при действии индукторов возрастает в 2—4 раза [1].

Традиционные ферментиндуцирующие средства фенотербитал и бензонал находят ограниченное применение при токсических поражениях печени. Они противопоказаны при отравлениях

тетрахлорметаном, парацетамолом и другими ксенобиотиками, которые превращаются цитохромом Р-450 в свободные радикалы и электрофильные интермедиаты. При таких интоксикациях лечебным эффектом обладают более мягкие индукторы типа бензобамила. В проведенных нами экспериментах бензобамил снижал летальность крыс при остром ССl₄-гепатите, ускорял регенерацию паренхимы печени, нормализовал содержание цитохрома Р-450, активность зависящих от этого гемопroteина ферментов и экскрецию билирубина. Таким образом, в фармакодинамике бензобамила основное значение имеет его способность повышать регенераторный потенциал гепатоцитов [2].

Для терапии токсических гепатитов могут быть использованы ингибиторы окисления ксенобиотиков. Слабым ингибитором цитохрома Р-450 является известный гепатопротектор-антиоксидант катерген.

Гепатопротекторы не оказывают влияние на здоровую печень. Их терапевтические эффекты проявляются нормализацией метаболизма при жировом гепатозе, остром и хроническом гепатитах, циррозе печени токсической, алкогольной и вирус-

ной этиологии. Особенно велика потребность в гепатопротекторах при терапии заболеваний, вы-

званных воздействием гепатотоксинов. Известно, что в окружающей среде присутствует около

* Доклад на Президиуме Сибирского отделения Российской АМН (г. Томск, 16 мая 2001 г.).

80 000 веществ, повреждающих печень, 30—40% случаев цирроза печени обусловлено алкоголизмом, 5—7% — приемом лекарственных средств [3].

Нами предложена следующая классификация гепатопротекторов [4]: антиоксиданты (легалон, силибор, катерген и другие растительные полифенолы, витамины А и Е, тиолы); препараты фосфолипидов, осуществляющие репарацию мембран гепатоцитов (эссенциале); стимуляторы регенерации паренхимы печени (витамины, нуклеозиды, аминокислоты).

Таким образом, гепатопротекторы повышают резистентность клеток паренхимы печени к деструктивному воздействию повреждающих агентов вследствие мембраностабилизирующего влияния и нормализации реакций метаболизма.

На кафедре фармакологии Сибирского государственного медицинского университета под руководством заведующего кафедрой заслуженного деятеля науки РФ профессора А.С. Саратикова в 1985—2001 гг. был детально изучен механизм лечебного действия гепатопротективных средств при различных формах патологии печени и предложена система их доклинического исследования. Для медицинской практики рекомендованы новые препараты — эплир, лохеин и максар, превосходящие по терапевтической эффективности эталонные средства эссенциале, легалон и силибор. В разработке эплира участвовали сотрудники Института химии нефти СО РАН, максар изучен совместно с Тихоокеанским институтом биоорганической химии ДВО РАН.

Оригинальные данные о фармакодинамике гепатопротекторов были получены в результате исследования препаратов различного химического строения. Эплир представляет собой комплекс фосфолипидов, сульфолипидов, каротиноидов и тиолов, выделенный из илового озерного осадка [5]. Лохеин и салсоколлин являются соответственно жидким и сухим экстрактами травы интродуцированного сибирского растения солянка холмовая. В их составе обнаружены полифенолы, бетаин и стерингликозиды [6]. Максар содержит полифенолы древесины дальневосточного растения маакия амурская [7].

Гепатопротективные средства оказывали выраженное терапевтическое влияние при моделях острого гепатита — интоксикации тетрахлорметаном, парацетамолом, аллиловым спиртом и D-галактозамином. Препараты предотвращали гибель животных, дискомплексацию печеночных пластинок, воспалительную инфильтрацию стромы, развитие некрозов, белковой и жировой дистрофии гепатоцитов, деструкцию их эндоплазматического ретикулума, митохондрий, лизосом, изменение активности органеллоспецифических ферментов. Антинекротическое действие направлено на наиболее повреждаемую гепатотоксинами зону паренхимы печени. При гепатите, вызванном тетрахлорметаном и парацетамолом, количество некротизированных клеток максимально снижалось в центрлобулярном отделе печеночных долек, где гепатотоксины трансформируются цитохромом Р-450 в свободные радикалы и электрофильные интермедиаты. На фоне поражения печени аллиловым спиртом гепатопротективное действие развивалось в перипортальной зоне, клетки которой испытывают дефицит восстановленного глутатиона, образующего конъюгаты с метаболитами аллилового спирта.

В механизме действия гепатопротекторов основное значение имеет улучшение барьерной и матриксной функций мембран гепатоцитов. Такой эффект обусловлен антиоксидантными свойствами препаратов и их способностью восстанавливать нормальный спектр мембранных липидов. Каротиноиды эплира являются акцепторами перекисных радикалов, тиолы потенцируют синтез глутатиона. Полифенолы экстрактов солянки холмовой и максара проявляют антиоксидантную активность в процессе окисления фенольных форм в хиноны, а также связывают ионы железа в хелатные комплексы. Антиоксидантные ингредиенты гепатопротекторов, встраиваясь в мембраны гепатоцитов, превращают гидроперекиси полиеновых жирных кислот в нетоксические оксикислоты с обрывом цепей перекисного окисления липидов. При интоксикации инициаторами липопероксидации эплир, лохеин, салсоколлин и максар в большей степени, чем эссенциале и легалон, тормозили в микросомах и митохондриях

печени продукцию диеновых конъюгатов, оснований Шиффа, малонового диальдегида, потенцировали функцию эндогенных антиоксидантов — витамина Е, восстановленного глутатиона, повышали активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы.

Гепатопротекторы прекращали стимулированный гепатотоксинами фосфолиплиз в микросомах и митохондриях печени. Под влиянием экспериментальной терапии уменьшались деструкция фосфатидилхолина в детергентную лизоформу, освобождение кардиолипина из мембран митохондрий. Эплир становился также источником фосфатидилэтаноламина, нормализовал соотношение фосфолипиды/холестерин.

Кардинальным механизмом терапевтического действия гепатопротекторов является нормализация нарушенной антиоксидантной функции печени. Препараты фосфолипидов, особенно эплир, превосходили лохейн, салсоколлин и легалон по способности улучшать реакции метаболической биотрансформации, хотя все препараты препятствовали конверсии цитохрома Р-450 в каталитически инертный цитохром Р-420, повышали стабильность цитохрома Р-450 в процессе тепловой инкубации микросом, увеличивали активность амидопирин-N-деметилазы и анилин-*l*-гидроксилазы. Гепатопротекторы также повышали активность ферментов конъюгации — глутатион-S-трансферазы и глюкуронилтрансферазы билирубина. По-видимому, для полноценной реабилитации процессов микросомального окисления при патологии печени, вызванной прооксидантами, недостаточна только защита фосфолипидов эндоплазматического ретикулума в результате антиоксидантного эффекта и подавления фосфолипидиза. Восстановление активности липофильного фермента цитохрома Р-450 достигается при репарации мембран поступающими в них фосфолипидами для замены поврежденных молекул [8].

Максар стимулировал антиоксидантную функцию печени не менее эффективно, чем гепатопротекторы фосфолипидной природы, так как его полифенолы значительно интенсифицировали синтез белка и регенерацию паренхимы печени [7].

При экспериментальном хроническом гепатите, развивающемся через месяц курсового введения тетрахлорметана, гепатопротекторы ослабляли структурно-метаболические нарушения. Препара-

ты препятствовали появлению некротизированных гепатоцитов, лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации, пролиферации фиброзной ткани внутри печеночных долек, продукции диеновых конъюгатов, оснований Шиффа, малонового диальдегида, улучшали антиоксидантную и экскреторную функции печени. В гомогенатах органа уменьшалось количество гликозаминогликанов и оксипролина во фракциях солерастворимого, кислоторастворимого и особенно резистентного к резорбции кислотонерастворимого коллагена. Механизм антипролиферативного влияния можно объяснить антиоксидантным и антинекротическим эффектами. Наблюдается корреляция между интенсивностью липопероксидации и разрастанием соединительной ткани в паренхиме печени [9].

Новым показанием к применению гепатопротекторов является синдром Рейе — энцефалопатия, жировая дистрофия, некрозы печени и других внутренних органов у детей, принимавших салицилаты на фоне вирусных инфекций. В патогенезе синдрома Рейе основное значение имеют дефицит карнитина и повреждение митохондрий печени. Снижение уровня карнитина нарушает транспорт среднецепочечных и длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для β -окисления, что сопровождается угнетением энергопродукции и гликогеногенеза, гипогликемией, накоплением токсических дикарбоновых кислот и триглицеридов. Среднецепочечные и длинноцепочечные жирные кислоты при участии простагландинов ингибируют ферменты синтеза мочевины. Энцефалопатия возникает как результат энергетического дефицита в головном мозге и повреждения нейронов жирными кислотами и аммиаком [10].

Моделью синдрома Рейе служит интоксикация 4-пентеновой (аллилукусусной) кислотой. Этот гепатотоксин, стимулируя ацилирование карнитина и его экскрецию с мочой, вызывал гибель 40% крыс, зональные некрозы и микровезикулярное ожирение гепатоцитов, отек, диапедезные кровоизлияния, нейрональное разрежение, тотальный хроматолиз пирамидных клеток, пролиферацию нейроглии в коре больших полушарий, гиперферментемия и неконъюгированную гипербилирубинемия. В крови снижалось содержание белка, мочевины, глюкозы, кетоновых тел, возрастало количество липидов, малонового диальдегида и эндогенных

токсических веществ — аммиака и свободных фенолов.

Гепатопротекторы сохраняли жизнь всем животным, сдерживая прогрессирование экспериментального синдрома Рейе. Максар, лохеин (и слабее — другие препараты) нормализовали гистологическое строение печени и коры головного мозга, уменьшали в крови активность цитолитических ферментов, уровень билирубина, липидов и продуктов эндогенной интоксикации, ликвидировали гипогликемию и гипопроотеинемию, повышали содержание мочевины и кетоновых тел. Таким образом, гепатопротекторы как средства патогенетической терапии могут быть рекомендованы для оказания неотложной помощи при синдроме Рейе [6, 11].

В клинике проводят комплексное лечение заболеваний печени с использованием гепатопротекторов, витаминов, глюкокортикоидов, иммуномодуляторов, энтеросорбентов. Для выбора рациональных комбинаций препаратов необходимо исследовать их взаимодействие в эксперименте, на моделях гепатобилиарной патологии.

Влияние гепатопротекторов на эффекты синтетического глюкокортикоида преднизолон изучали на крысах при хроническом СС1₄-гепатите. Эплир, максар и лохеин усиливали антинекротическое, противовоспалительное и антипролиферативное действие преднизолон эффективнее, чем эссенциале и легалон, потенцировали способность преднизолон подавлять продукцию гликозаминогликанов и коллагена. Гепатопротекторы устраняли побочные эффекты глюкокортикоидов — гиперлипидемию и гипопроотеинемию [6, 12].

Взаимодействие гепатопротективных средств с энтеросорбентами (полифепан, ЭСТ-1) оценивали на модели острого гепатита, вызванного у крыс подкожной инъекцией тетрахлорметана. Полифепан содержит лигнин — продукт гидролиза углеводных компонентов древесины, препарат торфа ЭСТ-1 состоит из лигнина, гуминовых кислот, фульвокислот, полифенолов и минеральных веществ. Комбинация гепатопротекторов и энтеросорбентов в большей степени, чем препараты, примененные для монотерапии, уменьшала цитолитический синдром, холестаз, накопление в печени и крови аммиака и свободных фенолов, замедляла продукцию малонового диальдегида. Развился синергизм гепатопротекторов и энтеросорбентов по основным терапевтическим эффектам.

Потенцированный синергизм был также характерен для комбинации эплира с лохеином [6, 13].

Максар проявляет выраженные желчегонные свойства. У интактных крыс максар эффективнее фламина ускорял секрецию желчи, экскрецию билирубина, холестерина и желчных кислот. Холеретическое действие максара сохранялось при гепатите, вызванном тетрахлорметаном [14].

Эплир, салсоколлин, лохеин и максар характеризуются низкой острой и хронической токсичностью. В дозе 10 000 мг/кг при введении в желудок или внутривентриально препараты не вызывали гибель мышей, крыс и кроликов в течение 2 нед наблюдения. При оценке хронической токсичности в течение 1 года у крыс и собак не были зарегистрированы функциональные, метаболические и морфологические нарушения. Гепатопротекторы лишены эмбриотоксических, тератогенных, мутагенных, иммунотоксических и аллергизирующих свойств.

Эплир и максар в 1997—2000 гг. рекомендованы Фармакологическим комитетом Минздрава РФ к медицинскому применению и промышленному выпуску; лохеин зарегистрирован в 1999 г. в качестве биологически активной добавки к пище. Клинические испытания свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности и полной безвредности эплира, лохеина и максара при остром токсическом и алкогольном гепатитах, хронических персистирующем и активном гепатитах вирусной и алкогольной этиологии, циррозе печени, жировом гепатозе, хроническом холецистите, неонатальных желтухах [15—17].

Литература

1. Чернов Ю.Н., Роотс И., Гайкович Е.А. Метаболизм лекарственных средств: индивидуальные генетически детерминированные особенности // В мире лекарств. 2001. < 1. С. 24—31.
2. Венгеровский А.И., Седых И.М., Саратиков А.С. Гепатопротекторы

- тотропное действие бензобамила при интоксикации CCl_4 // Бюл. exper. биол. 1987. < 8. С. 192—195.
3. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Доклиническое изучение гепатозащитных средств // Вестник Фармакологического Комитета. 1999. < 2. С. 9—12.
 4. Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Новые гепатопротекторы природного происхождения // Экспер. и клин. фармакол. 1995. < 1. С. 8—11.
 5. Буркова В.Н., Венгеровский А.И., Писарева С.И., Саратиков А.С. Антиоксидантные и гепатозащитные свойства липидов озерных отложений // Хим.-фарм. журн. 1998. < 10. С. 28—30.
 6. Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. Экстракт солянки холмовой (лохеин) — эффективная защита печени. Томск: СТТ, 2000. 114 с.
 7. Венгеровский А.И., Седых И.М., Саратиков А.С. Влияние полифенолов маакии амурской на антиоксидантную функцию печени // Экспер. и клин. фармакол. 1993. < 5. С. 47—49.
 8. Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Влияние гепатопротекторов, содержащих фосфолипиды, на зависимость от цитохрома Р-450 антиоксидантную функцию печени при экспериментальном токсическом гепатите // Бюл. exper. биол. 1999. < 4. С. 392—394.
 9. Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Чучалин В.С. Эффективность гепатозащитных средств при экспериментальном хроническом гепатите // Экспер. и клин. фармакол. 1995. < 1. С. 24—26.
 10. Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Саратиков А.С. Синдром Рейе — тяжелое осложнение терапии са-
лицилатами // Экспер. и клин. фармакол. 2000. < 2. С. 76—80.
 11. Венгеровский А.И., Суходоло И.В., Чучалин В.С. и др. Гепатопротекторы оказывают лечебное действие при экспериментальном синдроме Рейе // Экспер. и клин. фармакол. 2000. < 5. С. 68—71.
 12. Венгеровский А.И., Головина Е.Л., Коваленко М.Ю. и др. Совместное применение преднизолона и гепатопротекторов, содержащих фосфолипиды, при экспериментальном хроническом гепатите // Экспер. и клин. фармакол. 1999. < 2. С. 28—30.
 13. Венгеровский А.И., Головина Е.Л., Чучалин В.С., Саратиков А.С. Влияние энтеросорбентов на терапевтические эффекты гепатопротектора максара при экспериментальном токсическом гепатите // Хим.-фарм. журн. 2000. < 5. С. 9—11.
 14. Власова Т.В., Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Полифенолы маакии амурской — эффективное гепатозащитное и желчегонное средство // Хим.-фарм. журн. 1994. < 3. С. 56—58.
 15. Белобородова Э.И., Буркова В.Н., Венгеровский А.И. и др. Новое гепатопротекторное средство — эплизин // Сиб. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 1998. < 6. С. 291—292.
 16. Белобородова Э.И., Венгеровский А.И., Гайсеев Р.О. и др. Новое гепатозащитное средство — максар // Сиб. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 1999. < 8. С. 46—47.
 17. Белобородова Э.И., Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Шаловай А.А. Лохеин — новый препарат для лечения заболеваний печени // Клин. мед. 2000. < 6. С. 56—59.

Поступила в редакцию 1.08.2001 г.