

КОРРЕКЦИЯ РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ НИКОТИНАМИДА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Ходосовский М.Н., Зинчук В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Восстановление кровотока в ишемизированной ткани является сложным комплексом адаптивных и патологических реакций, результатом взаимодействия которых может быть как восстановление функции органа, так и тяжелые ее нарушения вплоть до гибели отдельных клеточных элементов или органа в целом (синдром ишемии-реперфузии). Синдром ишемии-реперфузии печени может встречаться в клинике при выполнении резекций и трансплантации органа. В механизмах данных повреждений печени участвуют окислительный стресс, воспаление, апоптоз, нарушения микроциркуляции и механизмов транспорта кислорода [1, 2]. Никотинамид (НА, витамин РР) относится к витаминам группы В. Он является субстратом для биосинтеза НАД⁺, регулирует ферментативную активность окислительно-восстановительных процессов, подавляет клеточную пролиферацию, принимает участие в репарации ДНК и модификации путей регуляции экспрессии генов и клеточной смерти. Известно, что НА относят к веществам группы антигипоксантов и может оказывать определенный протективный эффект при ишемии-реперфузии печени [3, 4].

1-Метилникотинамид (МНА) является одним из главных метаболитов никотинамида, синтезируемого главным образом в печени под действием фермента никотинамид-N-метилтрансферазы (ЕС 2.1.1.1), который затем метаболизируется в N1-метил-2-пиридон-5-карбоксамида и N1-метил-4-пиридон-3-карбоксамида под действием клеточных оксидаз. Считается, что метаболиты никотинамида могут выполнять важные физиологические функции. Установлено значительное влияние 1-метилникотинамида на скорость синтеза ДНК и регуляцию клеточной пролиферации, а также его способность уменьшать тяжесть окислительного стресса при ишемии-реперфузии печени [5]. Представляет интерес провести сравни-

тельный анализ влияния НА и МНА на функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии.

Опыты выполнены на белых взрослых крысах-самцах, предварительно выдержанных в стандартных условиях вивария. Ишемию печени вызывали маневром Прингла в течение 30 мин, реперфузионный период длился 120 мин. Животных разделили на 7 экспериментальных групп. 1-я – контрольные животные ($n=8$), 2-я - моделировали ишемию реперфузию печени ($n=8$), в остальных группах за 10 мин до ишемии-реперфузии в/б вводили: НА, 100 мг/кг (3-я группа, $n=8$), НА, 200 мг/кг (4-я группа, $n=8$), НА, 500 мг/кг (5-я группа, $n=8$), НА, 1000 мг/кг (6-я группа, $n=8$), МНА, 100 мг/кг (7-я группа, $n=8$). Функциональное состояние печени оценивали в конце реперфузионного периода по активности в плазме крови аланин- и аспартатаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), используя стандартный набор реактивов фирмы «Согмау» (Польша). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t -критерия Стьюдента или U -теста, в зависимости от нормальности распределения выборок. Достоверными считали различия при $p<0,05$.

В конце реперфузионного периода у крыс 2-й группы наблюдалось увеличение активности АлАТ и АсАТ в плазме смешанной венозной крови по отношению к контрольным животным в 8,5 ($p<0,05$) и 8,3 ($p<0,05$) раза, соответственно, что указывало на ухудшение функционального состояния печени у животных при ишемии-реперфузии. Введение НА в дозе 100, 200 и 500 мг/кг экспериментальным животным не приводило к улучшению функционального состояния печени после ишемии. Так у крыс 3-й группы активность АлАТ и АсАТ в крови по отношению к контрольным животным повышалась в 8,4 ($p<0,05$) и 7,9 ($p<0,05$) раза, у животных 4-й группы – в 7,3 ($p<0,05$) и 7,1 ($p<0,05$) раза, а у крыс 5-й группы - в 6,9 ($p<0,05$) и 6,6 ($p<0,05$) раза, соответственно, что не отличалось от активности данных ферментов у животных 2-ой группы. Однако, у экспериментальных животных 6-й группы наблюдалось улучшение функционального состояния печени в реперфузионном периоде. Так, уровень активности АлАТ и АсАТ крови здесь превышал контрольный только в 5,4 ($p<0,05$) и 5,3 ($p<0,05$) ра-

за, соответственно, что было ниже, чем у крыс 2-й группы. Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови на 120 мин реперфузии у крыс, получавших МНА в дозе 100 мг/кг (7-я группа), возрас- тала по отношению к исходной в 4,6 ($p < 0,01$) и в 4,4 раза ($p < 0,001$) соответственно, что было достоверно ниже, чем у животных 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп. У крыс 6-й и 7-й групп су- щественных различий в активности данных ферментов не об- наружено ($p > 0,05$). Таким образом, улучшение функциональ- ного состояния печени в конце реперфузионного периода обна- ружено у экспериментальных животных, которые получали НА в дозе 1000 мг/кг и МНА в дозе 100 мг/кг. МНА оказывает про- тективный эффект на печень при ишемии-реперфузии в кон- центрации в 10 раз меньшей, чем НА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинчук, В.В. Участие кислородзависимых процессов в патогенезе ре- перфузионных повреждений печени / В.В. Зинчук, М.Н. Ходосовский // Успехи физиол. наук. - 2006, № 4.-С. 45-56.
2. Jaeschke, H. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species/ H. Jaeschke, B.L. Woolbright // *Transplant. Rev. (Orlando)*. – 2012. - Vol.26, N 2. - P.103-114.
3. Chen, C.F. The protective effect of niacinamide on ischemia-reperfusion- induced liver injury / C.F. Chen, D. Wang, C.P. Hwang C.P. et al. // *J. Biomed. Sci.* – 2001. – Vol. 8, N 6. - P. 446-452.
4. ходосовский, М.Н. Дозозависимый эффект никотинамида на функци- ональное состояние печени при ишемии-реперфузии / М.Н. Ходосов- ский, В.В. Зинчук, С. Хлопицкий // Дисфункция эндотелия. Труды VII-й международной научно-практической конференции.- Витебск, 2012. – С. 213–215.
5. Ходосовский, М.Н. Использование 1-метилникотинамида для сниже- ния проявлений окислительного стресса / М.Н. Ходосовский, Е.В. Шульга, В.В. Зинчук // *Новости медико-биологических наук.* – 2012. – № 1. – С. 56–62.