

Белоновская Е.Б., Нарута Е.Е., Лукивская О.Я., Абакумов В.З., Буко В.У.
КОМБИНАЦИОННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛКОГОЛЬНОГО
СТЕАТОГЕПАТИТА

ГУ «Научно-производственный центр «Институт
фармакологии и биохимии НАН Беларуси», Гродненский филиал, Беларусь

Актуальность. Алкогольное поражение печени в настоящее время остается весьма актуальной проблемой современной гепатологии вследствие развития фатальных осложнений и высокого процента инвалидизации. Несмотря на все многообразие лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний печени алкогольного генеза, на сегодняшний день, как свидетельствует анализ литературных данных, ни один из препаратов не соответствует критерию «идеального» протектора. Имеется множество экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих об эффективном использовании урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении и профилактике алкогольного стеатогепатита (АСГ).

Цель – изучение эффективности применения УДХК в комбинации с перспективными гепатопротекторами с целью коррекции экспериментального АСГ у крыс.

Результаты. Эксперименты проведены на крысах-самках линии Вистар массой 180-200 г. Для индукции АСГ использовали жидкую этанолсодержащую диету Либер-ДеКарли (ЭСД). Контрольные животные получали жидкую безалкогольную диету, в которой этанол был изокалорийно замещен мальтодекстрином. Животные были разделены на семь групп: 1 – контрольная группа, получавшая безалкогольную жидкую диету; 2 – животные, получавшие ЭСД в течение 12 недель опыта; 3 – УДХК (30 мг/кг); В последующих группах УДХК в той же дозе в комбинации с препаратами: 4 – куркумин 100 мг/кг; 5 – бетаин 100 мг/кг; 6 – метформин 50 мг/кг; 7 – безафибрат 5 мг/кг. Препараты вводили ежедневно в/ж последние 4 недели опыта. Материалом для исследования явились кровь и образцы ткани печени. В сыворотке крови определяли активность маркерных ферментов, содержание триглицеридов (ТГ) сыворотки и печени с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия). Содержание фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) и лептина в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы "Quantikine" (США).

При гистологическом исследовании печени животных, находившихся на вскармливании этанольной диетой, в отличие от контрольной группы, наблюдались признаки микровезикулярного стеатоза. Имели место группы гепатоцитов с крупными липидными включениями, расположенными преимущественно в области портальных трактов, вокруг которых наблюдалась умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Таблица 1 – Биохимические показатели сыворотки крови животных с АСГ, получавших комбинационную терапию

Группы	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	γ -ГТП (МЕ/л)
Контроль	0,36 \pm 0,014	0,67 \pm 0,018	3,19 \pm 0,093	4,38 \pm 0,175
ЭСД	0,62 \pm 0,027 ^a	0,90 \pm 0,015 ^a	5,91 \pm 0,224 ^a	9,25 \pm 0,303 ^a
УДХК	0,55 \pm 0,020 ^{ab}	0,77 \pm 0,026 ^{ab}	4,8 \pm 0,159 ^{ab}	8,48 \pm 0,201 ^a
УДХК+куркумин	0,48 \pm 0,015 ^{ab}	0,72 \pm 0,023 ^{ab}	4,04 \pm 0,229 ^{ab}	7,47 \pm 0,254 ^{ab}
УДХК+бетаин	0,43 \pm 0,021 ^{ab}	0,70 \pm 0,021 ^b	4,00 \pm 0,229 ^{ab}	7,18 \pm 0,211 ^{ab}
УДХК+метформин	0,40 \pm 0,008 ^{ab}	0,75 \pm 0,027 ^{ab}	3,82 \pm 0,223 ^{ab}	6,95 \pm 0,311 ^{ab}
УДХК+безафибрат	0,42 \pm 0,011 ^{ab}	0,75 \pm 0,017 ^{ab}	4,24 \pm 0,247 ^{ab}	7,18 \pm 0,262 ^{ab}

Здесь и далее: а – P < 0,05 по сравнению с контрольной группой; b – P < 0,05 по сравнению с группой, получавшей ЭСД.

Таблица 2 – Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови животных с АСГ

Группы	ФНО- α , пг/мл	Лептин, нг/мл
Контроль	4,10 \pm 0,54	3.41 \pm 0.22
ЭСД	13,40 \pm 2,47	4.40 \pm 0.33 ^a
УДХК	4,08 \pm 1,44	3.21 \pm 0.36 ^b
УДХК+куркумин	4,00 \pm 0,81 ^b	3.96 \pm 0.22
УДХК+бетаин	2,55 \pm 0,32 ^b	1.78 \pm 1.81 ^{ab}
УДХК+метформин	3,82 \pm 0,89 ^b	3.86 \pm 0.27
УДХК+безафибрат	4,11 \pm 0,79 ^b	2.65 \pm 0.27 ^b

Развитие АСГ у животных подтверждалось наличием биохимических признаков цитолиза гепатоцитов, что сопровождалось увеличением активности маркерных сывороточных ферментов АЛТ в 1,7 раза, АСТ в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой животных. Кроме этого наблюдалось повышение активности щелочной фосфатазы в 1,9 раза и γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) в 2,1 раза. Хроническая алкогольная интоксикация приводила к достоверному увеличению содержания ТГ в сыворотке крови, а также к значительному росту их содержания в печени.

В условиях АСГ резко возросло содержание провоспалительного цитокина ФНО- α в сыворотке крови в 3,3 раза и уровня лептина в 1,3 раза относительно контрольной группы.

Введение исследуемых комбинаций улучшало гистологическую картину печени, снижая интенсивность признаков стеатоза и воспаления. Как видно из таблицы, применение всех комбинаций препаратов в большей степени, чем монотерапия УДХК, приводило к снижению ферментных активностей АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и γ -ГТП. УДХК, в отличие от применения комбинаций препаратов, не влияло на степень активности γ -ГТП в сыворотке крови. Все комбинации препаратов, как и монотерапия УДХК, в одинаковой степени снижали уровень ТГ сыворотки крови. Однако достоверное снижение ТГ печени отмечалось лишь при сочетанном введении препаратов. Введение всех комбинаций препаратов с достоверностью снижало экспрессию ФНО- α . Уровень лептина снижался при использовании комбинированного введения УДХК с бетаином и безафибратом. Следует отметить, что комбинация УДХК с бетаином, в отличие от остальных композиций, в большей степени снижала уровни провоспалительных цитокинов.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что все исследуемые комбинации препаратов обладают выраженными гепатопротективными свойствами. Использование комбинационной терапии для коррекции экспериментального алкогольного стеатогепатита является более эффективным, чем применение УДХК в качестве монотерапии, что, безусловно, является перспективным направлением для применения в клинической практике.

Belonovskaya E. B., Naruta E. E., Lukivskaya O. Ya., Abakumov V. Z., Buko V. U.
COMBINATION PHARMACOTHERAPY OF ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

State Institution «Science – Production Center «Institute of Pharmacology and Biochemistry of the NAS of Belarus», Grodno, Belarus

The effects of UDCA in combination with curcumin (100 mg/kg), betain (100 mg/kg), metformin (50 mg/kg) and bezafibrate (5 mg/kg) on liver damage of rats fed liquid ethanol-containing diet were studied. The combination therapy of alcoholic steatohepatitis has a greater hepatoprotective effect in comparison with monotherapy of UDCA.