

УДК 577.124.22:577

## ПАНТЕНОЛ И L-КАРНИТИН КАК СРЕДСТВА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

С.В. Лелевич<sup>1</sup>, к.м.н.; А.Н. Бородинский<sup>1</sup>, к.б.н.;  
Т.С. Третьякевич<sup>2</sup>, аспирант; О.В. Коноваленко<sup>2</sup>, к.б.н.

<sup>1</sup> – «Гродненский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup> – ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии» НАН Беларуси

*В работе изучено состояние углеводного обмена при хронической алкогольной интоксикации. Показано, что пантенол и L-карнитин в дозах 100 мг/кг, вводимые внутривентрикулярно в течение 10 дней после 20-суточной алкоголизации, обладают детоксикационным эффектом и могут быть использованы в комплексном лечении алкогольного поражения печени.*

**Ключевые слова:** гликолиз, пантенол, L-карнитин, алкоголизм.

*The state of carbohydrate exchange in chronic alcohol intoxication has been studied. It has been demonstrated that both pantenol and L-carnitine which are injected intragastrically 100 mg/kg during 10 days after 20 days of alcohol intoxication have a strongly pronounced detoxification effect and may be used in multimodality therapy of alcoholic liver disease.*

**Key words:** glycolysis, pantenol, L-karnitine, alcoholism.

### Введение

Хроническая алкогольная интоксикация является одним из наиболее распространенных экзогенных химических воздействий на организм человека. Изменения, возникающие при длительном введении этанола, следует рассматривать как генерализованную интоксикацию, затрагивающую подавляющее число клеток. Висцеральные нарушения, развивающиеся при хронической алкогольной интоксикации, имеют не меньшее значение в клинической картине заболевания, чем классические симптомы поражения ЦНС. Среди многочисленных «периферических» изменений, которые оказывают влияние на общую продолжительность жизни при алкоголизме, патологии печени отводится ведущее место [1, 13]. Длительное введение алкоголя максимально загружает пути его метаболизма, превращая печень в основной орган — «мишень». Интенсивное окисление этанола в организме приводит к накоплению восстановленных форм никотинамидных коферментов, что отражается на состоянии обмена углеводов в печени. С другой стороны, продукт обмена этанола — ацетальдегид, взаимодействуя с сульфгидрильными и аминокетонными группами белков, оказывает существенное влияние на функциональное состояние данного органа [7].

Одним из подходов в коррекции метаболических нарушений при хронической алкогольной интоксикации является использование биологически активных соединений [6]. Важным симптомом нарушения метаболизма при алкоголизме является прогрессирующий дефицит незаменимых пищевых факторов, в первую очередь, витаминов. По-

казано, что использование витаминного комплекса приводит к быстрой нормализации активности печеночных ферментов аспартат- и аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы, а также спектра свободных аминокислот в плазме крови больных алкоголизмом [7]. Одними из составляющих этого комплекса являются препараты пантенола и L-карнитина.

Пантенол является спиртовым предшественником КоА, который участвует в процессах окисления пирувата, жирных кислот, биосинтезе липидов и образовании кетоновых тел [10]. Уникальным свойством данного вещества является водо- и липорастворимость, что позволяет ему полноценно и быстро проникать через биомембраны [12]. L-карнитин — это источник ацильных групп, которые, в зависимости от потребностей клетки, переносятся через митохондриальную мембрану [2]. Учитывая участие карнитина в транспорте и обмене ацилов, нормализации нарушений липидного обмена и метаболизма кетоновых тел [15], является обоснованным его использование, наряду с пантенолом, для коррекции нарушений метаболизма в печени при хронической алкогольной интоксикации. Комплексное применение D-пантенола и L-карнитина с целью повышения эффективности предшественника КоА в форме препарата «Панкар» апробировано в Институте фармакологии и биохимии НАН Беларуси в сотрудничестве с учеными Института радиэкологических проблем в 90-х гг. 20-го века [9].

Целью работы являлось изучение активности основных ферментов гликолиза и пентозофосфат-

ного пути (ПФП), содержания субстратов углеводного обмена в печени, а также исследование активности ряда ферментов, уровня липидов и билирубина в плазме крови крыс при хронической алкогольной интоксикации и после коррекции пантенолом и L-карнитином.

### Материалы и методы

В эксперименте использовано 40 белых беспородных крыс самцов массой 180–200 г. Этанол в виде 25% раствора вводился внутривентрикулярно (в/ж), в дозе 4 г/кг массы тела дважды в день в течение 1 месяца (I гр.). Контрольные животные получали эквивалентное количество воды. С 20-го дня интоксикации крысы дополнительно получали L-карнитин в дозе 100 мг/кг, в/ж (II гр.), пантенол в дозе 100 мг/кг, в/ж (III гр.) и их сочетание в тех же дозах (IV гр.).

В центрифугатах печени спектрофотометрически определяли активность ферментов гликолиза — гексокиназы (ГК) и глюкокиназы (ГЛК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), пируваткиназы (ПК) [8], а также ПФП — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГДГ) и транскетолазы (ТК) [8]. Была исследована также активность одного из ферментов глюконеогенеза — глюкозо-6-фосфатазы [8]. Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), а также аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) определяли, используя стандартные наборы реактивов «Анализ-Х». Содержание общих липидов, триглицеридов (ТГ), общего и прямого билирубина определяли при помощи коммерческих наборов фирмы «La Chema».

Определение концентраций субстратов углеводного обмена в печени — глюкозы, глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), пирувата и лактата — проводилось с использованием энзиматических методов в безбелковых центрифугатах [8].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Origin 6.0. Достоверность различий выборок оценивали методами параметрического анализа с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

В ходе данного эксперимента выявлено, что в группе животных, длительно получавших этанол (I гр.), наблюдается увеличение активности ГГТП и аминотрансфераз в плазме (табл. 1). Это обусловлено повреждением под влиянием алкоголя мембран ге-

матоцитов и выходом ферментов в кровь. Введение карнитина (II гр.), пантенола (III гр.) и их комбинации (IV гр.) не оказало корректирующего эффекта на активности аминотрансфераз. В то же время, коррекция, выполненная с использованием пантенола (III гр.) привела к нормализации ГГТП (табл. 1). Хорошо известно, что аминотрансферазы осуществляют перенос аминокислот. Причем, в направлении образования глутамата донором аминокислот для АСТ является аспаргат, а для АЛТ — аланин. В случае обратной направленности аминокислота глутамата будет переноситься на оксалоацетат или пируват, соответственно. Введение этанола сопровождается избыточным образованием КоА, что на фоне торможения гликолиза и активирования фосфоэнолпируваткиназы, вероятно, приводит к ускорению образования оксалоацетата.

Известно, что в условиях алкогольной интоксикации создаются условия для образования значительного количества токсичного радикала — пероксинитрита (ONOO-), который активно участвует в реакциях ПОЛ и трансдукции воспалительного сигнала [14, 16].

Следствием перекисидации мембранных липидов может быть нарушение функциональной целостности клеток печени и выход цитозольных ферментов в кровяное русло, что было выявлено в нашем эксперименте и подтверждается литературными данными [3]. Выявленный эффект пантенола может являться проявлением его мембранопротекторных свойств [5].

Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается нарушением основных функций печени, в том числе, детоксикационной. Нами выявлено увеличение в крови животных I группы концентрации общего билирубина, преимущественно за счет роста его прямой фракции (табл. 2). Содержание общих липидов и ТГ при этом не отличалось от контрольного уровня. Введение карнитина (II гр.) не привело к нивелированию вышеуказанных эффектов хронической алкоголизации. Введение пантенола (III гр.) и комбинации препаратов (IV гр.) снизило содержание общего билирубина в сравнении с I группой, а также нормализовало уровень его прямой фракции (табл. 2). Выявленное стабилизирующее действие смеси пантенола с L-карнитином на содержание данного метаболита в крови

Таблица 1 – Активность аминотрансфераз и ГГТП в плазме крови крыс на фоне хронической алкоголизации, при назначении карнитина, пантенола и их смеси

Показатель	Контроль	Этанол + карнитин			
		I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.
АСТ (ммоль·час·л)	0,17±0,01	0,2±0,01*	0,2±0,01*	0,2±0,01*	0,2±0,01*
АЛТ (ммоль·час·л)	0,16±0,007	0,18±0,007*	0,20±0,01*	0,2±0,004*	0,18±0,01
ГГТП (Ед/л)	7,26±0,3	18,20±3,4*	14,57±1,1*	12,11±1,7#	14,14±1,3*

Примечание: здесь и в табл. 2-3: \* - статистически значимые различия с контролем, # - статистически значимые различия с I группой.

**Таблица 2** – Содержание общих липидов, триглицеридов (ТГ) и билирубина в плазме крови крыс на фоне хронической алкоголизации, при назначении карнитина, пантенола и их смеси

Показатель	Контроль	Этанол	Этанол + карнитин	Этанол + пантенол	Этанол + карнитин + пантенол
		I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.
Общие липиды (ммоль/л)	1,4±0,11	1,5±0,16	1,7±0,17	1,3±0,09	1,6±0,08
ТГ (ммоль/л)	1,2±0,1	0,9±0,09	1,2±0,06	0,9±0,09	1,1±0,08
Билирубин общий (мкмоль/л)	3,39±1,03	5,43±0,92*	5,10±0,51*	4,39±0,59*#	4,43±1,30*#
Билирубин прямой (мкмоль/л)	1,69±0,41	2,69±0,88*	2,33±0,37	2,46±0,42*	2,16±0,88

**Таблица 3** – Активность ферментов и содержание субстратов углеводного обмена (мкмоль/г) в печени крыс на фоне хронической алкогольной интоксикации, при назначении карнитина, пантенола и их смеси

Показатель	Контроль	Этанол	Этанол + карнитин	Этанол + пантенол	Этанол + карнитин + пантенол
		I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.
Глюкоза	4,2±0,8	8,8±0,5*	7,0±0,6*	5,6±0,4#	4,0±0,8#
ГК (нмоль/мг/мин)	5,3±0,6	4,1±0,5	5,6±1,3	4,9±0,8	4,5±0,6
ГЛК (нмоль/мг/мин)	12,0±0,8	7,0±0,5*	6,1±0,5*	10,0±0,4	15,1±0,3#
Г-6-Ф	0,4±0,02	0,3±0,04*	0,3±0,03*	0,2±0,02*	0,2±0,04*
ЛДГ (мкмоль/мг/мин)	1,9±0,05	1,7±0,1	1,9±0,1	1,7±0,3	1,5±0,2
Лактат	2,5±0,2	1,4±0,08*	1,3±0,1*	2,1±0,2#	2,8±0,2#
ПК (мкмоль/мг/мин)	0,95±0,06	0,6±0,09	0,69±0,08	0,9±0,15	1,22±0,1#
Пируват	0,2±0,02	0,1±0,04*	0,2±0,03#	0,2±0,03#	0,17±0,02
6-ФГДГ (нмоль/мг/мин)	0,05±0,006	0,05±0,006	0,05±0,005	0,06±0,008	0,05±0,006
Г-6-ФДГ (нмоль/мг/мин)	0,2±0,04	0,2±0,02	0,2±0,03	0,1±0,02	0,1±0,03
Глюкозо-6-фосфатаза (мкмоль/мг/мин)	78,6±2,0	106,2±1,8*	87,8±1,5#	111,6±2,1	138,7±4,4*
ТК (мкмоль С-7-Ф/ час/ белка)	1,2±0,1	1,2±0,09	1,2±0,2	1,1±0,05	1,5±0,3

дает основания полагать об ее детоксикационном эффекте при коррекции алкогольного поражения печени и создает предпосылки к использованию изученных препаратов в комплексной метаболической коррекции алкогольного поражения печени.

Помимо изменения уровней показателей в плазме алкоголизованных животных (табл. 1–2), нами были выявлены нарушения основных путей метаболизма глюкозы в печени крыс. Хроническая алкогольная интоксикация (I гр.) приводит к снижению активности ГЛК при неизменной скорости гексокиназной реакции во всех экспериментальных группах животных (табл. 3). Выявленные изменения активности ГЛК сочетаются с повышением концентрации глюкозы в печени животных I группы (табл. 1).

Следует отметить, что введение пантенола и его смеси с карнитином нормализовало активность ГЛК и содержание глюкозы по сравнению с группой животных, длительно получавших алкоголь (табл. 3). Обнаруженные нами изменения активности ГЛК и содержания глюкозы в печени согласуются с тем фактом, что до 90% данного субстрата в этом органе метаболизируется через глюкокиназную реакцию [5].

Снижение активности ГЛК в условиях хронической алкогольной интоксикации может быть связано с изменением уровня инсулина, который является индуктором синтеза ключевых ферментов

гликолиза. По всей вероятности, в условиях хронической алкоголизации происходит регрессия синтеза ГЛК. Можно также предполагать, что изменение активности данного фермента связано и с усиленной продукцией ингибиторов фермента, таких как ацетил-КоА.

Выявленное нами снижение концентрации Г-6-Ф при хронической алкогольной интоксикации (I гр.) является, вероятно, следствием ингибирования гликолиза на уровне глюкокиназной реакции, либо отвлечением этого субстрата на синтез гликогена. Использованные нами в ходе эксперимента корригирующие препараты, а также их комбинация, не оказали нормализующего эффекта в отношении содержания Г-6-Ф в печени (табл. 3).

Обращает на себя внимание отсутствие изменений активности ЛДГ, что регистрируется на фоне сниженной концентрации лактата и пирувата в печени экспериментальных животных I группы (табл. 3).

Одновременно с этим регистрируется тенденция к снижению активности ПК ( $p > 0,05$ ). Введение карнитина, пантенола, а также их смеси нормализовало содержание пирувата. Корригирующий эффект в отношении лактата отмечался только при назначении животным пантенола и композиции препаратов, а ПК — при введении смеси используемых веществ. Снижение уровней пирувата и лактата может быть следствием торможения гликолиза. С другой стороны, хроническая алкогольная интоксикация приводит к увеличению активности пируваткарбоксилазы, что сопровождается повышением стационарной концентрации оксалоацетата, соединения, необходимого для утилизации избытка ацетил-КоА, возникающего при хронической алкогольной интоксикации и находит подтверждение при анализе результатов, касающихся активности аминотрансфераз (табл. 1).

Анализ полученных результатов (табл. 3) не выявил изменений активностей дегидрогеназ ПФП, а также скорости транскетолазной реакции у животных I–IV групп.

При хронической алкогольной интоксикации

(I гр.) возрастает активность одного из ключевых ферментов глюконеогенеза — глюкозо-6-фосфатазы (табл. 3). Введение карнитина, в отличие от пантенола, а также смеси препаратов нормализовало активность этого энзима.

Выявленные изменения активностей изученных ферментов углеводного обмена можно, в частности, объяснить увеличением содержания ацетальдегида в условиях хронической алкоголизации [7]. Последний может взаимодействовать с лизином, гистидином, серином и рядом других аминокислот, которые входят в активные центры ферментов, и, тем самым, изменять скорость катализируемых ими реакций. Кроме того, ацетальдегид, вероятно, меняет сопряжение рецепторов с эффекторными молекулами, производящими вторичные мессенджеры, а также изменяет содержание первичных мессенджеров (гормоны, цитокины, пурины и др.). Количество ацетальдегида, образующегося в печени из этанола, в значительной степени зависит от соотношения активностей алкоголь- и альдегиддегидрогеназ [11]. Чем выше это соотношение, тем больше ацетальдегида накапливается в гепатоцитах, что приводит к более существенным изменениям активностей ферментов углеводного обмена.

Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация сопровождается изменением функционирования печени, что проявляется отклонением маркерных показателей в крови, а также нарушением метаболизма глюкозы в данном органе. Использование в этом эксперименте в качестве корректоров пантенола, L-карнитина и их комбинации позволяют сделать заключение о гепатопротекторном действии препаратов. Наибольший эффект при этом наблюдался при введении смеси пантенола и L-карнитина, что выражалось в нормализации содержания прямого билирубина в крови, а также активности ГЛК, ПК и уровней глюкозы, пирувата и лактата в печени животных, длительно получавших алкоголь.

Данные результаты могут являться научным обоснованием использования комбинации этих препаратов в качестве корректирующих средств при метаболических нарушениях в печени, развивающихся на фоне хронической алкогольной интоксикации.

### Литература

1. Бацкоков, С.С. Состояние функций печени у больных алкоголизмом / С.С. Бацкоков, Е.И. Ткаченко // Российский журнал гастроэнтер., гепатол. и копрологии. – 1996. – № 4. – С. 207.
2. Быков, И.Л. L-карнитин: общая характеристика, биосинтез, метаболизм и функции в организме млекопитающих / И.Л. Быков, Л.И. Нефедов // Здоровоохранение. – 2000. – № 8. – С. 35–40.
3. Горюшкин, И. И. Алкоголизм: механизм изменения активности гамма-глутамилтрансферазы и аспартатаминотрансферазы и возможность предотвращения жировой инфильтрации печени / И.И. Горюшкин // Вопросы наркологии. – 2001. – № 1. – С. 60–66.
4. Дворянинович, Л.Н. Показатели окислительного стресса при моделировании алкогольного абстинентного синдрома при введении пантенола / Л.Н. Дворянинович, С.Н. Омелянчик, Т.А. Пеховская и др. // Биохимия, фармакология и клиническое применение производных пантотеновой кислоты: материалы межд. симпозиума. – Гродно, – 2003. – С. 48–52.
5. Кендыш, И.Н. Регуляция углеводного обмена / И.Н. Кендыш. – Москва: Медицина, 1986. – 272 с.
6. Кривенков, А.Н. Применение препаратов метаболической терапии – мексидола и пантенола в лечении больных алкоголизмом / А.Н. Кривенков, А.Л. Игонин // Вопросы наркологии. – 1996. – № 2. – С. 34–40.
7. Лелевич, В.В. Метаболическая терапия при алкоголизме / В.В. Лелевич, В.М. Шейбак, В.П. Максимчук // Медицинские Новости. – 2001. – № 2. – С. 12–15.
8. Лелевич, С.В. Особенности метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре крыс при морфиновой интоксикации: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 03.00.04. / С.В. Лелевич; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2005. – 23 с.
9. Мойсеенок, А.Г. Сочетанное применение препаратов D-пантотеновой кислоты и L-карнитина: обоснование, перспективы использования в профилактической и лечебной медицине / А.Г. Мойсеенок, И.В. Ролевич, Н.П. Канунникова // Пантенол и другие производные пантотеновой кислоты: биохимия, фармакология и медицинское применение: материалы межд. симпозиума. – Гродно, 1998. – С. 130–137.
10. Мойсеенок, А.Г. Пантотеновая кислота (биохимия и применение витамина) / А.Г. Мойсеенок. – Минск: Наука и техника, 1980. – 260 с.
11. Островский, Ю.М. Биологический компонент в генезе алкоголизма / Ю.М. Островский, В.И. Сатановская, М.Н. Садовник. – Минск: Наука и техника, 1986. – 95 с.
12. Скороход, А.А. Методы профилактики и лечения ишемии мозга в хирургии артериальных аневризм / А.А. Скороход // Белорусский мед. журнал. – 2005. – № 1. – С. 88–90.
13. Соринсон, С.Н. Характеристика алкогольного поражения печени / С.Н. Соринсон // Нижегородский. мед. журнал. – 1995. – № 1. – С. 97–102.
14. Ganey, P. Hepatic, metabolic and nutritional disorders of alcoholism / P. Ganey, J. Leyenduk, J. Maddox // Chemico-Biol. Interactions. – 2004. – Vol. 150. – P. 35–51.
15. Potter D. The role of drugs in the treatment of alcoholism / D. Potter, C. Chin, J. Rowland // J. Stud. Alc. – 1980. – Vol. 41, № 12. – P. 814–815.
16. Sun, A. Enhancement of ethanol – induced lipid peroxidation in rat liver / A. Sun, M. Ingelman-Sundberg, E. Neve // Alcoholism: Clin. and Exper. Res. – 2001. – Vol. 25, № 5. – P. 237–243.

Поступила 26.03.08