

**ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ НОВОГО КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ  
ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ**

**Сайфутдинова З.А**

**Курбонова З.Ч**

**Садикова Н.М**

**Гулямов Н.Г**

**Шомансурова Г.Э**

*Ташкентская медицинская академия, Республиканский специализированный научно-практический центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкентский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток*

**Резюме:** *Цель исследования. Определение патофизиологической обоснованности применения новой аминокислотной смеси при повреждении печени. Материалы и методы. Острая гелиотриновая интоксикация воспроизведёна введением крысам подкожно гелиотрина, 40 мг/ 100 г. Результаты. Уже через 72 часа после введения гелиотрина наблюдались изменения активности ферментов печени: коэффициент АСТ/АЛТ снизился на 41%, активность ЩФ уменьшилась на 21%. На 5-е сутки эксперимента в сыворотке крови животных наблюдалось увеличение активности ЩФ на 19%. Коэффициент АСТ/АЛТ у крыс второй опытной группы было ниже на 43%, однако значение обоих коэффициентов статистически не отличалось от показателей в первой опытной группе. В результате лечения достоверно улучшились показатели общего билирубина и АЛТ в IV группе, получавших разработанную аминокислотную смесь, но достоверно положительной динамики показателей АЛТ и АСТ не было в III группе, получавших Инфезол.*

**Ключевые слова:** *гелиотриновая интоксикация; биохимические показатели; АЛТ, АСТ, билирубин, аминокислотная смесь; Инфезол; экспериментальные животные.*

### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

Одним из наиболее распространенных причин хронического гепатита и цирроза печени является заражение вирусами гепатитов В и С [5, 8-10]. К наиболее опасным типам гемотрансмиссивных инфекций относятся гепатиты В, С и D [22, 34, 39, 40]. Аутоиммунный гепатит остается гепатитом неизвестной этиологии, поскольку во многих медицинских учреждениях нет специальных методов обследования, и треть пациентов направляется на лечение после развития цирроза печени.

Аутоиммунный гепатит можно заподозрить у любого пациента с острым или хроническим заболеванием печени. У 80% пациентов наблюдается рецидив

заболевания после отмены лечения [14, 41]. Своевременная диагностика хронического гепатита и цирроза печени и соответствующее лечение позволят снизить риск многих осложнений [1, 2, 4].

У пациентов с циррозом печени вирусной этиологии развивается приобретенная тромбоцитопатия, которая характеризуется снижением адгезивных свойств тромбоцитов на 10-26% [7, 11, 13].

Вместе с этим было выявлено более 180 гепатотоксичных препаратов, из которых 6 групп серьезно повреждают печень. Также 50% препаратов являются гепатотоксичными, особенно у женщин этот эффект более выражен [35-38]. Гепатотоксичность - это повреждение, вызванное воздействием лекарственного средства или нефармакологическим агентом. Факторы риска включают: индивидуальная непереносимость, возраст, пол, употребление алкоголя, курение, одновременный прием других препаратов, заболевания печени, генетические и экологические [3].

Лекарства вызывают гепатоцеллюлярное повреждение, даже некроз печени, который клинически проявляется главным образом желтухой, лихорадкой и повышением уровня печеночных ферментов [21]. Хотя за последние 10 лет были проведены много исследований, патогенетические аспекты развития нарушений при хронических заболеваниях печени остаются неисследованными [12, 33].

В данное время создания новых, современных, эффективных средств метаболической коррекции гомеостаза при критических состояниях, по-прежнему продолжает оставаться актуальной, от решения которой, во многом, зависят течение и исход лечения тяжелых заболеваний различной этиологии. Последствиями дефицита белков, как правило, являются дисфункция органов и систем, замедленное выздоровление, ослабление репаративных процессов, снижение сопротивляемости организма к инфекциям, анемия [23]. В последнее время большое внимание уделяется биоэнергетическим антиоксидантным комплексам, способным восстанавливать метаболизм в клетках, влиять на жизнедеятельность организма в целом [15, 24, 25]. Современные представления о метаболическом ответе при критических состояниях, понимание механизмов нарушений всех видов обмена, формирования гиперкатаболизма, гиперметаболизма и развития нарушений тканевого метаболизма определяет необходимость применения веществ, способных влиять на метаболический гомеостаз и на клеточную энергообразующую систему [29]. Лучшими средствами воздействия на метаболический гомеостаз являются смеси чистых аминокислот, составленные по определённым рецептурам, так как синтез белка происходит только из свободных аминокислот. Азотистые препараты, применяемые для парентерального питания, содержат все незаменимые аминокислоты в достаточном количестве, так называемый заменимый азот (глицин и др.) [16-20,



26]. В настоящее время существует ряд широко используемых в медицине препаратов, сбалансированных по содержанию незаменимых и заменимых аминокислот, – Инфезол 40, Инфезол 100 («Берлин-Хеми», Германия), Аминоплазмаль Е – 5%, 10% («Б. Браун», Германия), Аминосол – 600, 800, КЕ («Хемофарм», Югославия). Это позволит врачам правильно применять растворы аминокислот и грамотно построить программу парентерального питания. Высокая стоимость таких зарубежных препаратов ограничивает их широкое применение в медицине [12]. В связи с этим разработка отечественных, более совершенных метаболических средств коррекции гомеостаза имеет большое значение для отечественной медицины.

**Цель исследования.** Изучение биохимических показателей при повреждении печени и оценка сравнительной эффективности новой аминокислотной смеси.

**Материалы и методы исследования.** Для осуществления поставленной цели была воспроизведена модель токсического гепатита на примере гелиотриновой интоксикации.

Острая гелиотриновая интоксикация воспроизведена путем однократного введения крысам подкожно сублетальной дозы гелиотрина, приготовленного из расчета 40 мг на 100 г массы тела. Токсический гепатит воспроизведён путём подкожного введения гелиотрина (25 мг/100 г). Материалом для исследования служит венозная кровь. Исследованы показатели белкового баланса: общий белок сыворотки крови, альбумин и глобулин и биологических материалов (АЛТ, АСТ, билирубин и альфа-амилаза методом биохимического анализа с использованием тест-систем HUMAN (Германия) на полуавтоматическом биохимическом анализе ВА88А (Mindray, Китай). Белковые фракции будут определяться турбидиметрическим методом по общепринятой методике. Животные были разделены на равные группы:

I группа – до воспроизведения гелиотриновой интоксикации (интактные)

II группа (контрольная) – с гелиотриновой интоксикацией,

III группа (контрольная, сравнения) – с гелиотриновой интоксикацией после введения препарата сравнения «Инфезол 40», в течение 5 дней через 24 часа после последнего введения;

IV группа (основная, опытная) – животные с гелиотриновой интоксикацией после введения нового аминокислотного кровезаменителя, в течение 5 дней через 24 часа после последнего введения. Статистическая обработка производилась с помощью критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты исследований показали, что новый отечественный аминокислотный кровезаменитель при изучении его антигипоксического действия на модели гелиотриновой интоксикации повышает устойчивость экспериментальных животных к гипоксии. У крыс опытной группы после введения отечественного аминокислотного кровезаменителя в течение дня

мышь оставались активными, изменений в поведении и функциональном состоянии не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях крыс изменений не выявлено. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели крыс в течение 14 дней не было.

У крыс контрольной группы после введения лекарственного препарата наблюдалась кратковременная вялость и малоподвижность, которая проходила через 30-40 мин. Через 1 час мыши возвращались к своему прежнему состоянию, поведение активное, физические показатели не отклонялись от нормы. На второй день и во весь период наблюдения в течение 5 дней у крыс в поведении и других физических показателях изменений не наблюдалось.

Во время воспроизведения экспериментального токсического гепатита путем введения гелиотрина было обнаружено, что содержание АЛТ в 1 группе было в среднем  $20,3 \pm 0,48$  Ед/л, в 2 группе содержание АЛТ  $90,5 \pm 2,51$  Ед/л, в 3 группе содержание АЛТ  $32,7 \pm 1,06$  Ед/л, в 4 основной группе содержание АЛТ  $25,9 \pm 0,53$  Ед/л, а содержание АСТ в 1 группе было на уровне  $14,8 \pm 0,44$  Ед/л, в 2 группе содержание АСТ  $80,3 \pm 1,92$  Ед/л, в 3 группе содержание АСТ после лечения составило  $27,0 \pm 0,41$  Ед/л, в 4 основной группе содержание АСТ после лечения  $22,2 \pm 0,36$  Ед/л ( $p < 0,05$ ).

Число deRits в 1 группе было на уровне  $1,38 \pm 0,03$ , в 2 группе число deRitz  $1,13 \pm 0,02$ , в 3 группе содержание deRitz  $1,21 \pm 0,04$ , в 4 основной группе число deRitz составило  $1,17 \pm 0,03$ .

Прямой билирубин в 1 группе был на уровне  $3,71 \pm 0,12$  ммоль/л, в 2 группе –  $14,7 \pm 0,48$  ммоль/л, в 3 группе после лечения –  $5,31 \pm 0,24$  ммоль/л, в 4 основной группе содержание прямого билирубина после лечения –  $3,9 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Содержание непрямого билирубина в 1 группе –  $9,03 \pm 0,35$  ммоль/л, в 2 группе –  $24,0 \pm 0,73$  ммоль/л, в 3 группе содержание непрямого билирубина после лечения –  $9,79 \pm 0,25$  ммоль/л, в 4 основной группе содержание непрямого билирубина после лечения –  $8,11 \pm 0,15$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Содержание общего билирубина в 1 группе составляло  $12,7 \pm 0,41$  ммоль/л, в 2 группе –  $38,8 \pm 1,08$  ммоль/л, в 3 группе содержание общего билирубина после лечения составило  $13,04 \pm 1,35$  ммоль/л, в 4 основной группе содержание общего билирубина после лечения составило  $15,1 \pm 0,46$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Как показали наши исследования, уже через 72 часа после введения гелиотрина наблюдались значительные изменения в активности индикаторных ферментов печени: коэффициент АСТ/АЛТ снизился на 41% ( $p < 0,001$ ), активность ЩФ уменьшилась на 21% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с животными контрольной группы. Описанные изменения в активности ферментов –



маркеров токсического поражения печени свидетельствуют об активно протекающих процессах повреждения гепатоцитов.

На 5-е сутки эксперимента в сыворотке крови животных наблюдалось увеличение активности ЩФ на 19% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с крысами контрольной группы. Статистически значимых отличий между активностью ЩФ во второй опытной группе и контрольной обнаружено не было. Значение коэффициента АСТ/АЛТ у крыс второй опытной группы было ниже на 43% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой, однако значение обоих коэффициентов статистически не отличалось от показателей в первой опытной группе. Отсутствие динамики в активности АСТ, АЛТ между первой и второй опытными группами свидетельствует о стабилизации в развитии патологического процесса за счет компенсаторно-адаптивных механизмов гепатоцитов.

Однако уровень АЛТ – недостоверный маркер патологического процесса в печени. Это в первую очередь связано с особенностью лабораторного метода, когда определяется не собственно уровень энзима, а его каталитическая активность, скорость каталитической реакции. Таким образом, количество фермента определяется косвенно.

Полученные результаты свидетельствуют, что в результате лечения достоверно улучшились показатели общего билирубина в IV группе. Динамика АЛТ была положительной в IV группе, получавших разработанную аминокислотную смесь, достоверно положительной динамики показателей АЛТ и АСТ не было в III группе, получавших Инфезол-40.

В целом можно говорить, что в случае токсического гепатита с 2-кратным и более повышением активности АЛТ внутривенная терапия Инфезолом с простой отменой повреждающего фактора, недостаточно эффективна. Кроме того, восстановление детоксикационной функции печени к окончанию курса лечения, которое наблюдалось в исследуемой группе, получавшей разработанную аминокислотную смесь, можно трактовать как наиболее важный показатель эффективности терапии, говорящий в пользу метаболической терапии. Интерес представляет применение рекомендуемой аминокислотной смеси, которая была однозначно положительной по всем значениям — снижение показателей цитолиза и холестаза и повышение детоксикационной функции печени.

Выводы. 1. Как показали наши исследования, уже через 72 часа после введения гелиотрина наблюдались значительные изменения в активности индикаторных ферментов печени: коэффициент АСТ/АЛТ снизился на 41% ( $p < 0,001$ ), активность ЩФ уменьшилась на 21% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с животными контрольной группы. Описанные изменения в активности ферментов – маркеров токсического поражения печени свидетельствуют об активно протекающих процессах повреждения гепатоцитов.

2. На 5-е сутки эксперимента в сыворотке крови животных наблюдалось увеличение активности ЩФ на 19% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с крысами контрольной группы. Статистически значимых отличий между активностью ЩФ во второй опытной группе и контрольной обнаружено не было. Значение коэффициента АСТ/АЛТ у крыс второй опытной группы было ниже на 43% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой, однако значение обоих коэффициентов статистически не отличалось от показателей в первой опытной группе. Отсутствие динамики в активности АСТ, АЛТ между первой и второй опытными группами свидетельствует о стабилизации в развитии патологического процесса за счет компенсаторно-адаптивных механизмов гепатоцитов.

3. В результате лечения достоверно улучшились показатели общего билирубина в IV группе. Динамика АЛТ была положительной в IV группе, получавших разработанную аминокислотную смесь, достоверно положительной динамики показателей АЛТ и АСТ не было в III группе, получавших Инфезол.

#### **СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Бабаджанова Ш. А., Курбонова З. Ч. Изучение агрегационной функции тромбоцитов у больных с циррозами печени вирусной этиологии //Сборник материалов III международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего от разработки до внедрения. – 2019. – С. 482.

2. Бабаджанова Ш.А. Курбонова З.Ч. Сравнительная эффективность препаратов Аденозина и АТФ при лечении приобретенной тромбоцитопатии // Сборник материалов III международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего от разработки до внедрения. Оренбург, 2019. – С. 483.

3. Белевитин А.Б., Шанин В.Ю., Цыган В.Н. Ишемически - реперфузионные повреждения клеток, тканей и всего организма. // Клиническая патофизиология. – 2017. – № 1-2. – С. 3-11.

4. Курбонова З.Ч. Вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида гемостаз тизими бузилиши хусусиятлари: автореф. Дис. Кан. Мед. Наук. – Тошкент, 2019. -45 с.

5. Курбонова З. Нарушение сосудисто–тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2018. – №. 3 (102). – С. 40-43.

6. Курбонова З. Ч. Сравнительный анализ гематологических показателей у больных с циррозом печени В И С вирусной этиологии //«Ўзбекистонда она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш соҳасидаги ютуқлари, муаммолари ва истиқболлари» тезислар тўплами, 2017. - Б. 37.



7. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Нарушения адгезивной функции тромбоцитов при патологиях печени // Замонавий клиник лаборатор ташхиси долзарб муаммолари. Тошкент, 2022. - №1. -С. 131-132.
8. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Диагностика и лечение приобретенной тромбоцитопатии: методические рекомендации. Тошкент, 2018. С. 14-15.
9. Курбонова З. Ч., Бабаджанова Ш. А. Функциональная характеристика тромбоцитов у больных циррозами печени вирусной этиологии //Российская наука в современном мире. – 2019. – С. 47-48.
10. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Нарушение системы гемостаза при хронических диффузных заболеваниях печени: монография. Тошкент, "Ҳилол нашр" босмахонаси, 2021. С. 106-108.
11. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Сравнительная эффективность препаратов Аденозина и АТФ при лечении приобретенной тромбоцитопатии // Медицина будущего от разработки до внедрения, Оренбург. – 2019. - №3. – С. 483.
12. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Характеристика нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии: методическое пособие. – Ташкент, 2019. -28 с.
13. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Тожибоева Д.А. Характеристика адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов у больных с циррозом печени вирусной этиологии // Қон тизимли касалликларида юқори технологияли ташхис ва даволаш усулларининг қўлланиши. – 2018. -№37. – С. 19-21.
14. Курбонова З.Ч., Таирова Г.Б. Аутоиммун гепатит лаборатор диагностикасини такомиллаштириш // Назарий ва клиник тиббиёт. – 2022. - №5. Б. 141-142.
- 15.Лейтес, Ю. Г. Современные технологии в диагностике гастроэнтерологических заболеваний / Ю. Г. Лейтес, Е. В. Марченко. – Режим доступа: <http://www.gastroscan.ru> (дата обращения : 10.06.2013).
16. Сайфутдинова З.А., Каримов Х.Я., Саидов А.Б. Механизмы нарушений при токсическом повреждении печени и пути их коррекции с помощью нового аминокислотного раствора на основе сукцината натрия и маннитола // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2021. - №3. –Б. 7-11.
17. Сайфутдинова З.А. Современные представления о гипоксии-индуцибельном факторе-1 (hif-1) – важном звене в патогенезе ишемических повреждений тканей // Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2021. - №3. –Б. 33-36.
18. Сайфутдинова З.А., Каримов Х.Я., Саидов А.Б.Патофизиологическое обоснование применения новой аминокислотной смеси при повреждении печени // Тиббиётда янги кун. - 2021. - №4. –Б. 93-96.

19. Сайфутдинова З.А., Каримов Х.Я. Сравнительная оценка эффективности нового аминокислотного кровезаменителя при экспериментальном токсическом гепатите // Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2021. - № Выпуск посвящается 100-летию ташкентской медицинской академии. -Б. 217-220.

20. Сайфутдинова З.А., Каримов Х.Я., Саидов А.Б. Анализ эффективности применения новой аминокислотной смеси при гелиотриновом поражении печени по данным морфологических методов исследований // Медицинские новости. - 2021. -№7• -Б. 57-59.

21. Саидов А.Б., Сайфутдинова З.А., Каримов Х.Я. Лекарственно-индуцированный токсический гепатит: современные воззрения // Назарий ва клиник тиббиёт, 2021. -№3. - Б. 52-58

22. Саидов А.Б., Курбонова З.Ч., Сайфутдинова З.А., Шомансурова Г.Е. Қон компонентларида биохимик кўрсаткичлар лаборатор ташхиси // Замонавий клиник лаборатор ташхиси долзарб муаммолари. - 2022. - Б. 158-159.

23.Скворцова В.А. с соавт. 2011, Хавкин А. И. 2014; Насибуллина Л. М., Дусалеева Т. М. 2019.

24. Ройтберг Г. Е. Внутренние болезни. Лабораторная и инструментальная диагностика : учеб.пособие / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : МЕДпресс-информ, 2011. - 800 с

25. Chen EY, Fujinaga M, Giaccia AJ. Hypoxic microenvironment within an embryo induces apoptosis and is essential for proper morphological development. *Teratology*. 1999;60:215-225.

26. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al. HIF-1 $\alpha$  is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*. 2003;112:645-657.

27. Date T, Mochizuki S, Belanger AJ, et al. Expression of constitutively stable hybrid hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  protects cultured rat cardiomyocytes against simulated ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol*. 2005;288:C314-C320.

28. Hewitson K.S, Schofield C.J. The HIF pathway as a therapeutic target. *Drug Discov Today*. 2004;9:704-711.

29. Ho T.K., Rajkumar V, Ponticos M, et al. Increased endogenous angiogenic response and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in human critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2006;43:125-133.

30. Fox S.B., Braganca J, Turley H, et al. CITED4 inhibits hypoxia-activated transcription in Cancer Cells, and its cytoplasmic location in breast cancer is associated with elevated expression of tumor cell hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  *Cancer Res*. 2004;64:6075-6081.

31. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science*. 1997;277:1669-1672.



32. Giannini E.G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians // Canadian Medical Association Journal (CMAJ). – 2005. – Vol. 172. – P. 367-379.

33. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Violations of coagulative hemostasis in patients with liver cirrhosis of the viral etiology. European science review. 2018, 7-8:122-125.

34. Kurbonova Z.Ch., Madrahimov A.L., Tashboev A.S. Characteristics syndrome cytopenia in patients with liver cirrhosis of viral etiology B and C // Ёш олимлар кунлари. –2015. –В. 192-193.

35. Kurbonova Z.Ch.; Sayfutdinova Z.A.; Xashimova G.T.; Muhammadiev X.G. Comparative analysis of the effectiveness of using some parameters of endogenous intoxication on the course of experimental toxic hepatitis. Using innovative technologies in improving the efficiency of education: problems and solution. Batumi, Georgia, 2022. P. 114-116.

36. Kurbonova Z.Ch., Sayfutdinova Z.A., Muhammadiev X.G., Xashimova G.T. Experimental substantiation of the use of hypoxia-inducible factor (HIF-1 $\alpha$ ) for the development of toxic hepatitis // Инновационное развитие науки и образования 2022. Павлодар, Республика Казахстан. 2022. - С. 20-23.

37. Kurbonova Z.Ch., Zokirova N.B., Ostanaqulov Sh.F. Fastokin pestisidini jigarga ta'sirini o'rganish // Biofizika va biokimyo muammolari. Toshkent, 2021. – В. 19-20.

38. Nuriddinova N.F., Kurbonova Z.Ch. Virus etiologiyali jigar surunkali kasalliklarida tomir-trombositar gemostaz holati // Infektsiya, immunitet va farmakologiya. 2022. №3. В. 169-175].

39. Saidov A.B., Kurbonova Z.Ch., Sayfutdinova Z.A., Shomansurova G.E. Laboratory diagnosis of hemotransmissible infections in blood components // Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari. – 2022. -В. 71-73.

40. Saidov A.B., Kurbonova Z.Ch., Sayfutdinova Z.A., Shomansurova G.E. Qon komponentlaridagi gemotransmissiv infeksiyalarning laborator tashxisi // Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari. –2022. -В. 44-45.

41. Tairova G. B., Kurbonova Z.Ch. Improvement Of Laboratory Diagnosis Of Autoimmune Hepatitis. Galaxy int. interdiscip. res. j. 2022, 10, 1667-1671.