



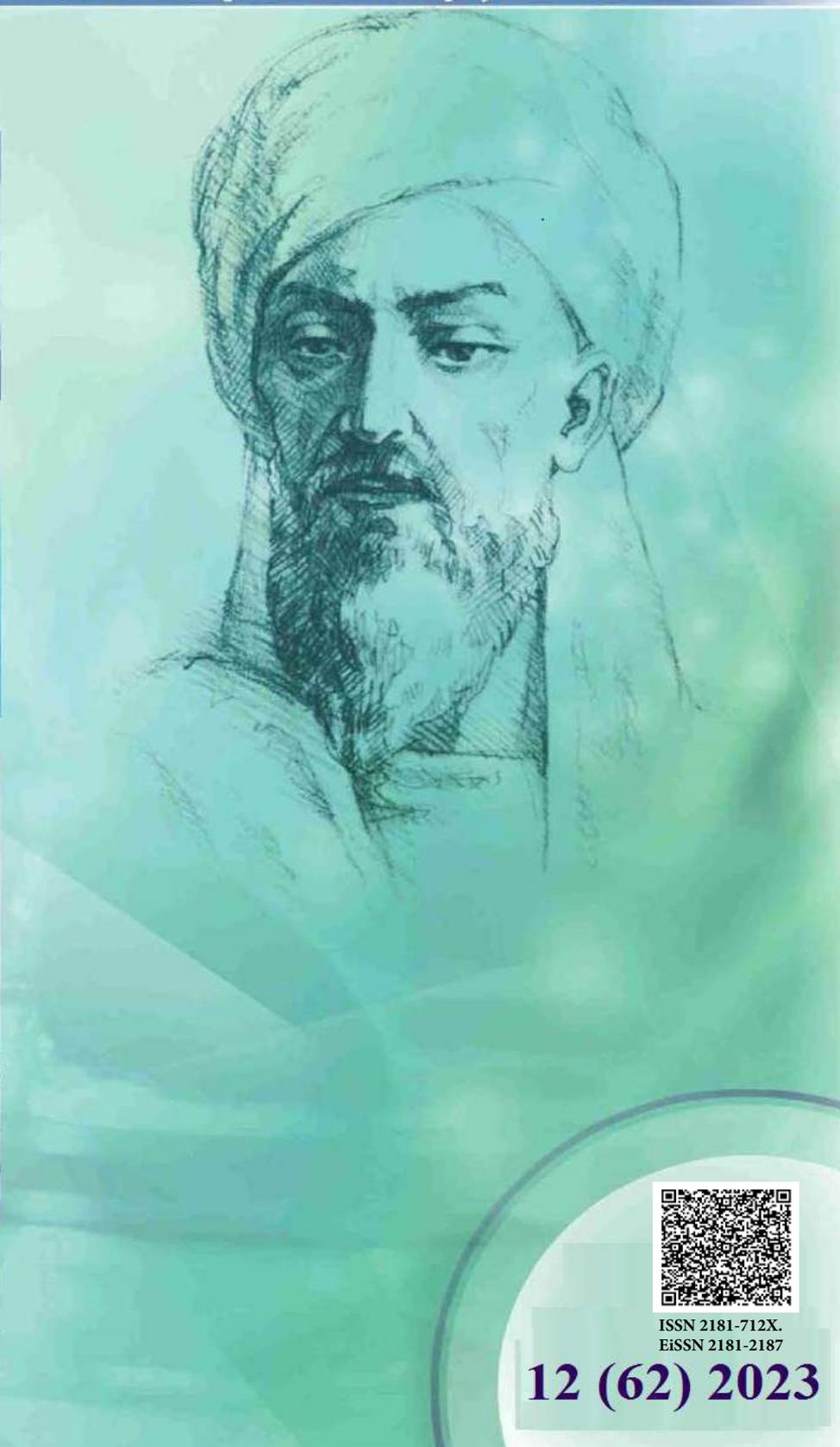
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

12 (62) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

12 (62)

2023

ноябрь

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.11.2023, Accepted: 27.11.2023, Published: 10.12.2023.

УДК 616.36+616.3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ЗАМЕДЛЕНИИ ФИБРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ НА МОДЕЛИ ФИБРОЗ/ЦИРРОЗ

Хайитов Максуд Самадович <https://orcid.org/0000-0001-6047-0299>

Ташкентская Медицинская Академия (ТМА) Узбекистан, 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2, тел: +99878 1507825, E-mail: info@tma.uz

✓ *Резюме*

Фиброз печени — динамический патологический процесс, развивающийся при хронических заболеваниях печени, исходом которого может стать цирроз. «Золотым стандартом» диагностики и лечение печеночного фиброза остается биопсия и лекарственные препараты однако в настоящее время в клиническую практику активно внедряются неинвазивные методы диагностики а также, препараты растительного происхождения. В статье обобщены сведения о изменении специфических прямых маркеров фиброза, при котором происходит накопление триглицеридов и других жиров в клетках печени – гепатоцитах. Содержание в гепатоцитах жирных кислот зависит от баланса между их поступлением и выведением. В ряде случаев жировая инфильтрация вызывает гибель гепатоцитов и прогрессирует в воспаление печени (стеатогепатит) с фиброзом, переходящим в цирроз.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, жировой гепатит, жировой гепатоз.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF HEPATOPROTECTORS IN SLOW DOWN FIBROTIC PROCESSES IN THE LIVER ON A MODEL OF FIBROSIS/CIRRHOSIS

Khaitov M.S. <https://orcid.org/0000-0001-6047-0299>

Tashkent Medical Academy (TMA) Uzbekistan, 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi 2, phone: +99878 1507825, E-mail: info@tma.uz

✓ *Resume*

Liver fibrosis is a dynamic pathological process that develops in chronic liver diseases, the outcome of which may be cirrhosis. The “gold standard” for the diagnosis and treatment of hepatic fibrosis remains biopsy and medications; however, non-invasive diagnostic methods as well as herbal preparations are currently being actively introduced into clinical practice. The article summarizes information about changes in specific direct markers of fibrosis, which causes the accumulation of triglycerides and other fats in liver cells - hepatocytes. The content of fatty acids in hepatocytes depends on the balance between their intake and excretion. In some cases, fatty infiltration causes the death of hepatocytes and progresses into inflammation of the liver (steatohepatitis) with fibrosis, turning into cirrhosis.

Keywords. Non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, fatty hepatitis, fatty hepatosis.

FIBROZ/SIROZ MODELI BO'YICHA JIGARDA FIBROTIK JARAYONLARNI SEKINLASHTIRISHDA GEPATOPROTEKTORLAR SAMARADORLIGINI QIYOSIY BAHOLASH

Xaitov Maqsud Samadovich <https://orcid.org/0000-0001-6047-0299>

Toshkent tibbiyot akademiyasi (TMA) O'zbekiston, 100109, Toshkent sh., Olmazor tumani, ko'ch. Farobiy 2, telefon: +99878 1507825, E-mail: info@tma.uz

✓ Rezyume

Jigar fibrozi surunkali jigar kasalliklarida rivojlanadigan, dinamik patologik jarayon bo'lib, uning natijasi sirroz bilan tugashi mumkin. Jigar fibrozini tashxislash va davolashda "oltin standart" biopsiya va dori-darmonlar bo'lib qolmoqda, ammo hozirda klinik amaliyotga invaziv bo'lmagan diagnostika usullari, shuningdek, o'simlik preparatlari faol joriy etilmoqda. Maqolada jigar hujayralarida - gepatotsitlarda triglitseridlar va boshqa yog'larning to'planishiga olib keladigan fibrozning o'ziga xos to'g'ridan-to'g'ri belgilaridagi o'zgarishlar haqida ma'lumot jamlangan. Gepatotsitlardagi yog 'kislotalarining tarkibi ularni qabul qilish va chiqarish o'rtasidagi muvozanatga bog'liq. Ba'zi hollarda yog'li infiltratsiya gepatotsitlarning o'limiga olib keladi va jigar yallig'lanishi (steatogepatit) orqali fibrozga, so'ngra esa sirrozga o'tadi.

Kalit so'zlar: alkogolsiz yog'li jigar kasalligi, fibroz, yog'li gepatit, yog'li gepatoz.

Актуальность

Болезни печени остаются серьезной проблемой фундаментальной и клинической медицины. Согласно статистическим данным, в мире насчитывается примерно 200 миллионов больных хроническими заболеваниями печени, около 30% из них составляет цирроз печени [1]. Они занимают одно из основных мест среди причин нетрудоспособности населения и входят в десятку наиболее частых причин смерти. У лиц работоспособного возраста (20-40 лет) летальность от цирроза печени превосходит таковую от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Несмотря на современные достижения интенсивной терапии и трансплантологии уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким, и ВОЗ прогнозирует увеличение в 2 раза смертности от заболеваний печени в последующие десятилетия [3]. Проявления и распространенность печеночной энцефалопатии (ПЭ) связаны со степенью недостаточности печени. Так, частота клинически выраженной ПЭ на момент диагностики цирроза печени составляет 10–14% от общего количества пациентов [4].

Биохимической основой ПЭ является накопление аммиака в организме больных. При поражении печени и развитии шунтирования в системный кровоток попадает кровь, содержащая большое количество аммиака, вследствие повышенного всасывания аммиака в кишечнике, нарушения его детоксикации в печени и уменьшением степени его связывания в гипотрофичных скелетных мышцах [5]. Поэтому в качестве препарата выбора назначают гипозотемические препараты (Орнитин, Гепамерц и др.). Основу этих препаратов составляют аминокислоты орнитин, активизирующий превращение аммиака в мочевины, и аспарат, превращающийся в глутамат в реакциях трансаминирования. Следует сказать, что синтез мочевины осуществляется в перипортальном гепатоците, а образование глутамина – в перивенозном гепатоците.

В Узбекистане ООО «АТОН MEDICINE» создан генерик «Импел», состоящий из расторопши пятнистой плодов экстракта сухого, экстракт солодки, L-орнитина и L-аспартата. По мнению Д.И. Трухан (2016), целью генерических лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения [6]. Однако его влияние на основные маркеры фиброза/цирроза печени не исследованы.

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности применения «Гепамес» и «Импел» и на основные показатели фибрирования печени на модели фиброз/цирроз.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с «Положением о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе ТМА и методах по реализации требований биомедицинской этики». Все экспериментальные животные находились в стандартных условиях вивария, манипуляции с животными проводили в одно и то же время суток. Хроническое токсическое поражение печени с исходом фиброз/цирроз вызывали у 30 кроликов-самцов интраперитонеальным введением 30% раствора CCl_4 на оливковом масле в дозе 1 мл/кг массы тела 2 раза в неделю в течение 30 дней, в последующем 50% раствора из расчета 1 мл/кг 2 раза в неделю до 50 дней. Для потенцирования гепатотоксического эффекта CCl_4 животные ежедневно получали перорально 5 мл 5% раствора этилового спирта один раз в день, начиная с 3-го дня

эксперимента. Летальность к 50-м суткам эксперимента составила; оставшиеся в живых кролики с установленным фиброз/циррозом печени были разделены на 3 группы: 1) контрольная (фиброз/цирроз+H₂O), 2) группа сравнения (фиброз/цирроз + Гепамес в дозе 500 мг/кг), 3) опытная (фиброз/цирроз + «Импел» в дозе 500 мг/кг). Лечение проводили в течение 10 дней. Через 24 часа после заключительного введения препаратов животные были декатированы под легким эфирным наркозом.

Для световой микроскопии печени кусочки фиксировались 10% раствором формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином (оценка общей структуры) и пикрофуксином по Ван Гизону (оценка соединительной ткани), с последующей микроскопией на микроскопах Polyvar (Reichert–JUNG, Австрия) и Leica DMRE (Leica Microsystems Wetzlar GmbH, Германия). Морфологическую оценку стадии фиброза проводили согласно рекомендаций Metavir [7]. Степень повреждения печени оценивали биохимически, определением в сыворотке крови содержания общего билирубина и его фракций, альбумина, глобулинов, мочевины и глюкозы; активность ферментов аланин- и аспаратаминотрансферазы (АлАТ, АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) на биохимическом анализаторе (MINDRAY BA-88A, Китай) с использованием специальных тест-систем, в крови – ПТИ и количество тромбоцитов. Компоненты межклеточного матрикса (содержание гиалуроновой кислоты (НА), коллагена IV (COL-IV) и N-концевой пептид (PШNP) в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом на аппарате MAGLUMI 2000 (Snibe Diagnostic, Китай) с использованием биотестов фирмы. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики. В этом экспериментальном исследовании финансовые стимулы не были предусмотрены.

Результат и обсуждения

Проведенные исследования показали, что в контрольной группе на 50-60 сутки опыта при вскрытии брюшной полости отмечено наличие асцитической жидкости в объеме 5-12 мл. Макроскопически отмечена гепатомегалия, печень была плотная, бугристая, на разрезе имела мелкозернистую структуру. Результаты морфологического исследования показали, что на 50 сутки эксперимента в ткани печени выявлялись признаки цирроза, которые проявились разрастанием воспалительной инфильтрации и соединительной ткани вокруг портальных трактов и центральной вены. Соединительнотканые пучки прорастали вокруг печеночных долек и доходили до окружности центральной вены. Разрастание соединительной ткани приводило к развитию дистрофических и дисрегенераторных изменений в гепатоцитах.

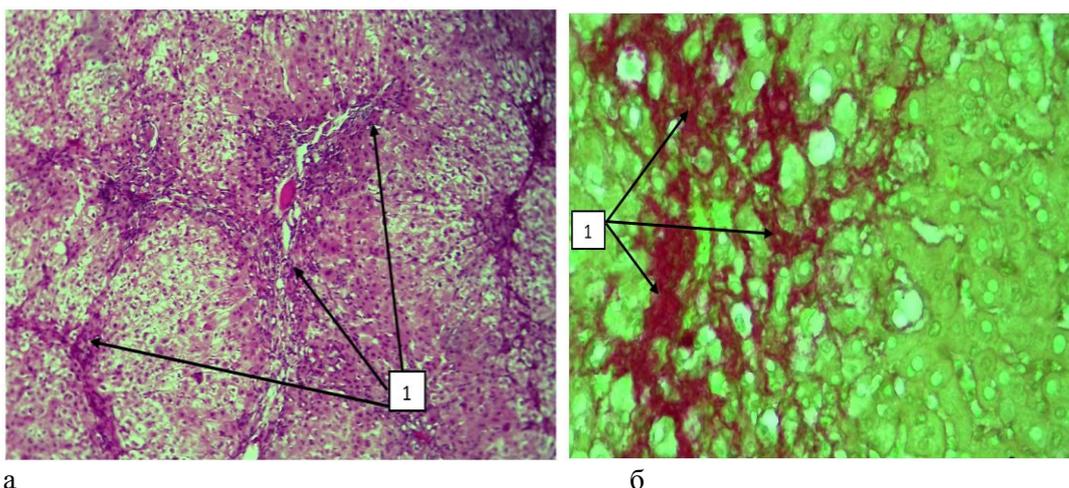


Рис. 1. 50 сутки эксперимента. Появление признаков цирроза в виде перипортальных и перивенозных прослоек соединительной ткани (1). Окраска: Г-Э. Ув: 10x20. Ранг: Г-Е. УВ : 10x10 (а). Наличие вокруг портальных трактов волокнистые структуры соединительной ткани (1). Окраска: Ван-Гизон. Ув: 10x40. (б).

При гистохимическом исследовании методом ван-Гизона выявлено наличие вокруг портальных трактов толстых и тонких пучков волокнистых структур, окрашенных пикрофуксином в красный цвет (рис. 1а). Они распространялись между клеточными элементами паренхимы печени и свидетельствовали о развитии цирроза печени. В составе пучков соединительной ткани определялись плотно упакованные печеночные клетки и желчевыводящие каналы (фиброз с многочисленными септами, F3) (рис. 1б).

Результаты микроскопического изучения ткани печени на 60-е сутки эксперимента показали еще большее разрастание соединительной ткани по ходу портальных трактов и центральных вен. Особенно выраженные изменения определялись вокруг портальных трактов в виде плотной лимфо-гистиоцитарной инфильтрации с формированием соединительнотканых прослоек. В составе пучков соединительной ткани определялись плотно упакованные печеночные клетки и желчевыводящих канальцев. Клеточные инфильтраты и пучки соединительной ткани проникали в межбалочные пространства и доходили до центральной вены. Паренхима печени была представлена вакуолизированными гепатоцитами, в центральной части долек печени вакуольная дистрофия доходила до баллонного преобразования и некробиотического разрушения печеночных клеток (рис. 2а).

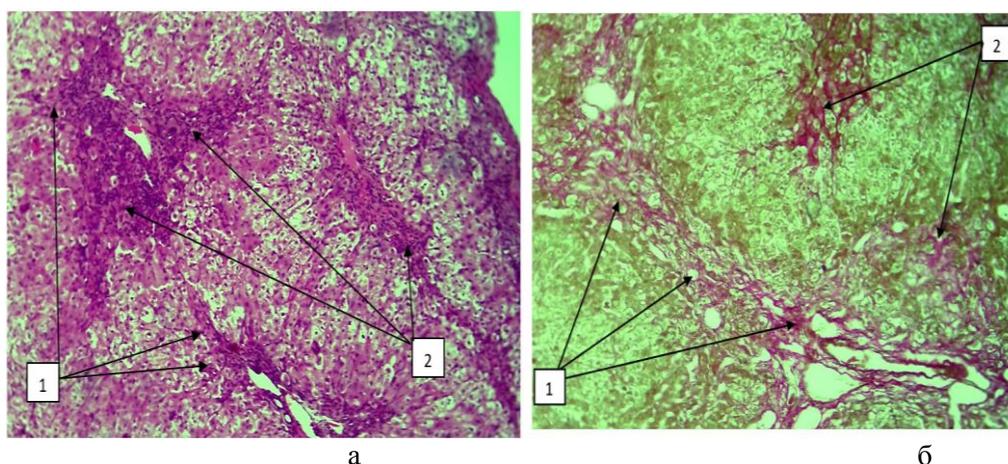


Рис 2. 60 сутки эксперимента. Разрастание соединительной ткани (1) и клеточного инфильтрата вокруг портальных трактов и центральных вен (2). Окраска: Г-Э. Ув: 10х10 (а). Разрастание соединительной ткани (1) с образованием пучков коллагеновых волокон вокруг портальных трактов (2). Окраска: Ван-Гизон. Ув: 10х10 (б).

Вокруг портальных трактов и центральных вен определялись красного цвета окрашенные пикрофуксином коллагеновые волокна (рис. 2б). При этом отмечалось утолщение волокнистых структур стенки сосудов и образование коллагеновых волокон вокруг портальных трактов, что свидетельствовало о развитии соединительной ткани вокруг портальных трактов, характерных для фиброобразования после токсического гепатита. Следует сказать, что среди характерных морфологических изменений печени на фоне фиброза/цирроза было значительное снижение способности к репаративной регенерации, вследствие синтеза коллагенов I, III и IV типов в перисинусоидальном пространстве [8,9].

Исследование компонентов экстрацеллюлярного матрикса в сыворотке контрольной группы животных показало увеличение содержания ГК, COL-IV и PIIINP в 12,6; 5,09 и 3,14 раза относительно значений интактных кроликов (табл. 1). Резкое увеличение вышеперечисленных показателей, особенно гиалуриновой кислоты, перекликались с развитием фиброза портальных трактов с единичными септами и фиброза с многочисленными септами по Metavir.

Анализируя полученные результаты следует сказать, что ГК является полисахаридом большой молекулярной массы и широко представлена в экстрацеллюлярном пространстве. Часть продуцируемой ГК поставляется лимфатической системой в венозную кровь и может определяться в крови иммуноферментным методом. В печени ГК синтезируется звездчатыми клетками и считается фактором, содействующим фиброгенезу. Повышение продукции ГК может отражать индукцию пролиферации звездчатых клеток и синтеза компонентов

экстрацеллюлярного матрикса, вызванным воспалением. Выявленное нами более, чем в 12,16 раз увеличение в сыворотке крови содержания ГК на 60-е сутки, видимо, связано фиброгенезом в печени звездчатыми клетками и интенсивной продукцией трансформирующего фибробластов-бета, а также формированием множественных септ в печени.

Таблица 1

Динамика изменения специфических прямых маркеров фиброза у экспериментальных животных, $M \pm m$, $n=6-7$

Группы	Показатели межклеточного матрикса		
	HA, нг/мл	COL-IV, нг/мл	PINP, нг/мл
Интактная	75,81±2,52	79,87±1,12	12,53±0,62
Фиброз/цирроз+H ₂ O	847,4±29,87 ^a	351,7±8,6 ^a	64,3±1,9 ^a
Фиброз/цирроз+Гепамес	757,9±35,79 ^{a,б}	301,8±20,4 ^{a,б}	59,6±1,36 ^a
Фиброз/цирроз+Импел	731,3±18,31 ^{a,б}	274,95±15,35 ^{a,б}	55,1±1,23 ^{a,б}

Примечание: а - различия между интактной и опытной группами достоверны ($P < 0,05$), б - различия между контрольной и леченной группами достоверны ($P < 0,05$).

Подтверждением этому является также увеличение содержания COL-IV в сыворотке крови экспериментальных животных в 5,1 раза на 60 сутки опыта. Следует сказать, что коллаген относится к внеклеточным белкам, синтезируемый звездчатыми клетками печени в виде предшественника, который подвергаясь посттрансляционным изменениям, образует молекулы коллагена, а затем фибриллы во внеклеточном матриксе. Образование ковалентных межмолекулярных поперечных связей обеспечивает дополнительную механическую силу коллагеновых волокон. Многочисленные исследования показали повышение этих зрелых связей при циррозе печени. Деградация ГК происходит в синусоидальных и эндотелиальных клетках печени с участием специфических рецепторов. На своей поверхности они содержат ситообразные пластинки с высокоспецифичными рецепторами к ГК, которые захватывают ее и подвергают деградации под действием гиалуронидазы. Поэтому именно соотношение процессов синтеза и разрушения определяет содержание ГК в крови. Возможно, снижение этого процесса при длительном воздействии повреждающих факторов на печень, приводит к замедлению деградации ГК и ее выраженному увеличению в крови. Видимо, именно нарушение равновесия между процессами синтеза и распада ГК позволило отнести ее к прямым специфическим маркерам фиброза печени.

Не меньшее значение в диагностике фиброза и цирроза печени придается такому маркеру, как (N-терминальный пептид проколлагена III) – проколлагеновым пептидам, которые являются продуктами расщепления коллагена. При фиброзных заболеваниях оборот внеклеточного матрикса увеличивается, и поэтому увеличивается активность механизмов, необходимых для правильной обработки коллагена. PINP находится в значительной корреляции с некрозовоспалительными процессами в печени и отражает больше степень воспаления, чем стадию фиброза. Его значения возросли в меньшей степени (в 3,14 раза), чем вышеперечисленные показатели, что, видимо, связано некоторым уменьшением некрозовоспалительных процессов печени кроликов.

Наряду с этим исследовали показатели синдромов поражения печени: печеночно-клеточной недостаточности (содержание тромбоцитов, ПТИ, альбумина, мочевины), цитолиза (активность АлАТ, АсАТ, содержание билирубина и его фракций), холестаза (активность ГГТ, ЩФ) и мезенхимального воспаления (содержание глобулинов и тимоловая проба) (табл. 2). Проведенные исследования показали снижение синтетической и обезвреживающей функции печени, что проявлялось снижением содержания альбуминов, мочевины и показателя ПТИ. Отмечено повышение показателей цитолиза, холестаза и мезенхимального воспаления, что свидетельствует о токсическом эффекте CCl_4 и этанола на печень.

Следует сказать, что биохимической основой печеночной энцефалопатии является накопление аммиака в организме больных. При поражении печени и развитии шунтирования в системный кровоток попадает кровь, содержащая большое количество аммиака, вследствие повышенного всасывания аммиака в кишечнике, нарушения его детоксикации в печени и уменьшением степени его связывания в гипотрофичных скелетных мышцах. Поэтому в качестве препарата выбора назначают гипозотемические препараты (Орнитин, Гепамерц и

др.). Основу этих препаратов составляют аминокислоты орнитин, активизирующий превращение аммиака в мочевины, и аспарат, превращающийся в глутамат в реакциях трансаминирования. Следует сказать, что синтез мочевины осуществляется в перипортальном гепатоците, а образование глутамина – в перивенозном гепатоците.

Таблица 2

Динамика изменения специфических прямых маркеров фиброза у экспериментальных животных, $M \pm m$, $n=6-7$

	интактная	контрольная	сравнение	опытная
Албумины (г/л)	40,4±1,06	23,1±1,2 ^a	26,9±0,81 ^a	28,98±0,63 ^{a,б}
Глобулины (г/л)	19,7±0,7	47,4±2,1 ^a	41,6±1,85 ^a	40,53±1,11 ^{a,б}
АлАТ (ед/л)	53,65±1,47	80,8±2,42 ^a	71,2±2,41 ^a	60,5±1,93 ^б
АсАТ (ед/л)	29,54±0,84	89,3±4,63 ^a	86,3±2,58 ^a	73,6±3,11 ^{a,б}
Щелочная фосфатаза (ед/л)	144,25±3,7	134,3±4,99	115,8±3,57 ^{a,б}	105,8±3,39 ^{a,б}
ГГТ (ед/л)	5,71±0,28	23,5±1,75 ^a	19,65±1,42 ^a	17,7±1,3 ^{a,б}
Билирубин общий (мкмол/л)	7,86±0,31	37,2±2,87 ^a	33,6±1,63 ^a	30,5±1,22 ^{a,б}
Билирубин прямой (мкмол/л)	3,51±0,21	4,95±0,34	4,37±0,15	4,27±0,12
Билирубин непрямой (мкмол/л)	4,35±0,18	32,2±2,53 ^a	29,3±1,56 ^a	26,2±1,18 ^{a,б}
Мочевина (ммол/л)	5,22±0,55	1,98±0,13 ^a	2,6±0,18 ^{a,б}	2,9±0,12 ^{a,б}
С-реактивный белок (мг/л)	3,1±0,2	14,9±1,3 ^a	11,5±1,13 ^a	9,42±0,37 ^{a,б}
ПТИ(%)	96,2±3,93	45,3±1,26 ^a	54,5±1,6 ^a	58,9±1,19 ^{a,б}
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	318,78±5,62	151,1±2,39 ^a	158,5±3,1 ^a	179,7±1,99 ^{a,б}

Примечание: а - различия между интактной и опытной группами достоверны ($P < 0,05$), б - ($P < 0,01$), с - ($P < 0,001$).

Созданный и выпускаемый фармацевтической кампанией Узбекистане препарат генерик Гепамес, содержащий орнитин и L-аспарат, а также препарат Импел, в состав которого входят сухой экстракт плодов расторопши пятнистой, экстракт солодки, L-орнитина и L-аспартата может быть использован для лечения гипераммониемий. Однако его влияние на основные маркеры фиброза/цирроза печени не исследованы.

Результаты морфологического исследования ткани печени после коррекции фиброза/цирроза печени Гепамесом показали стабилизацию дистрофических и некротических изменений со стороны паренхимы и портальных трактов. По сравнению с группой без лечения паренхима печени имела относительно стабильную гистотопографию, выявлялись расширение синусоидов и пространства Диссе. Вокруг портальных трактов и центральных вен нет активных воспалительных инфильтраций и разрастания соединительной ткани (рис. 3а). Пучки соединительной ткани имели рыхлое и малоклеточное строение.

По сравнению с группой без лечения, в ткани печени отмечалось уменьшение объема соединительной ткани и наличие коллагеновых волокон (рис. 3б). Вокруг портальных трактов и центральных вен окрашенные пикрофуксином в красный цвет коллагеновые волокна занимали меньшую площадь.

Результаты морфологического исследования ткани печени после коррекции фиброза/цирроза печени гепатопротектором Импел показали стабилизацию дистрофических изменений со стороны паренхимы и воспалительно-инфильтративных процессов со стороны компонентов портальных трактов. В паренхиме печени выявлялись незначительное расширение синусоидов и пространства Диссе. Вокруг портальных трактов и центральных вен отсутствовали активные воспалительные инфильтрации и разрастание соединительной ткани (рис. 4а). Скудные пучки соединительной ткани имели рыхлое и малоклеточное строение. Гистохимические исследования по выявлению соединительной ткани или коллагеновых волокон показали более выраженное уменьшения объема соединительной ткани и наличия коллагеновых волокон (рис. 4б). Вокруг портальных трактов и центральных вен окрашенные пикрофуксином в красный цвет коллагеновые волокна занимали меньшую площадь.

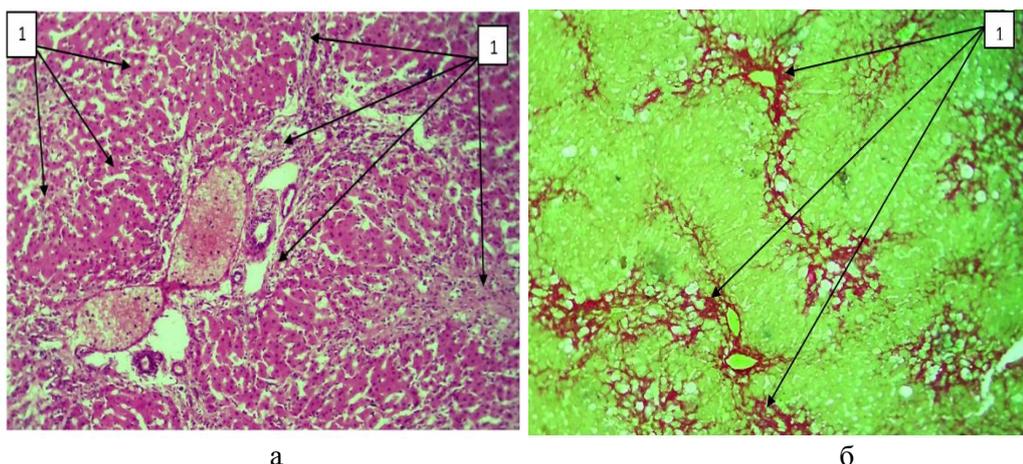


Рис. 3. Печень после коррекции гепатопротектором Гепамес. Стабилизация дистрофических изменений со стороны паренхимы (1) и разрастания соединительной ткани вокруг портальных трактов. Окраска: Г-Э. Ув: 10x10. (а). Коллагеновые волокна окрашенные пикрофуксином в красный цвет ало по сравнению с группой без лечения. Окраска: Г-Э. Ув: 10x10. (б).

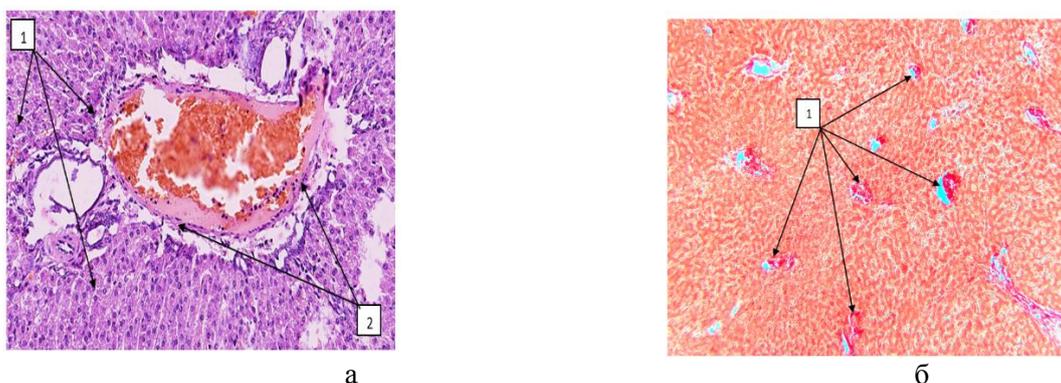


Рис. 4. Печень после коррекции гепатопротектором Импель. Дистрофические изменения выявляются редко (1) и умеренное разрастания соединительной ткани вокруг портальных трактов (2). Окраска: Г-Э. Ув: 10x10 (а); коллагеновые волокна, окрашенные пикрофуксином в красный цвет мало по сравнению с группой без лечения (1). Окраска: Ван-Гизон. Ув: 10x10 (б).

Как было отмечено ранее, развитие фиброза печени совместным введением тетрахлорметана и этилового спирта, характеризуется увеличением в сыворотке крови компонентов межклеточного матрикса. В связи с этим представляло интерес изучение влияния Гепамес и Импел на содержание коллагена 3 и 4, уровень гиалуриновой кислоты в сыворотке крови кроликов с фиброз/циррозом. Как видно из таблицы 1, 10-дневное введение Гепамес приводит к статистически значимому снижению содержания НА, COL-IV и РПНР в 1,1; 1,16 и 1,08 раза относительно значений нелеченной группы животных. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги значения этих показателей сохраняются высокими, превышая значения интактных кроликов в 9,9 ($P<0,001$), 3,8 ($P<0,001$) и 4,77 ($P<0,001$) раза, соответственно вышеперечисленным показателям.

Экспериментальная фармакотерапия Импел оказывала более выраженное действие. Содержания НА, COL-IV и РПНР в сыворотке крови кроликов этой группы снизилось в 1,16 ($P<0,05$); 1,28 ($P<0,05$) и 1,17 ($P<0,05$) раза относительно значений нелеченной группы животных. Причем, они были несколько ниже параметров группы кроликов, леченных Гепамес. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги значения этих показателей сохранялись высокими, превышая значения интактных кроликов в 9,65 ($P<0,001$), 3,4 ($P<0,001$) и 4,41 ($P<0,001$) раза, соответственно вышеперечисленным показателям.

Следовательно, экспериментальная фармакотерапия фиброза/цирроза печени Гепамес и Импел будет способствовать замедлению прогрессирования фиброза.

Проведенные исследования показали, что экспериментальная фармакотерапия фиброза/цирроза печени Гепамес в течение 10 дней не оказывала заметного влияния на активность АлАТ (табл. 2). Ее значения имели лишь тенденцию к снижению. При этом активность АсАТ в сыворотке крови данной группы животных также существенно не изменялась. Значения обоих ферментов достоверно превышали показатели интактных кроликов в 1,5 ($P<0,05$) и 3 ($P<0,001$) раза, соответственно АлАТ и АсАТ. В отличие от Гепамес, при применении Импел активность АлАТ и АсАТ статистически значимо снизились в 1,34 ($P<0,05$) и 1,21 ($P<0,05$) раза относительно значений нелеченной группы кроликов, и если активность АлАТ приблизилась к значениям интактных кроликов, то активность АсАТ все еще достоверно превышала их в 2,5 ($P<0,001$) раза. Следовательно, наличие в составе препарата Импель растительных биофлавоноидов способствовало более выраженному уменьшению показателей синдрома цитолиза.

Активность ЩФ при фармакотерапии Гепамес достоверно снизилась в 1,25 ($P<0,05$) раза, тогда как при использовании Импель оно проявлялось более выраженно – в 1,27 ($P<0,05$) раза относительно значений нелеченной группы животных. Следует сказать, что в этих группах активность ЩФ была даже ниже значений интактных кроликов. Если при использовании Гепамеса была отмечена лишь тенденция к снижению высоких значений γ -ГТ, то при применении Импель эти изменения носили статистически значимый характер и были ниже показателей нелеченной группы животных в 1,3 ($P<0,05$) раза. В отличие от активности ЩФ, активность γ -ГТ в обеих группах сохранялась высокой в 3,44 ($P<0,001$) и 3,1 ($P<0,001$) раза, относительно значений интактных кроликов. Этого и следовало ожидать, так как в составе Импель имеются желчегонные и гепатопротективные вещества, улучшающие состояние печени экспериментальных животных.

Подтверждением вышесказанному является сохранение гипербилирубинемии. Так, если при применении Гепамес у кроликов с фиброзом/циррозом печени уровень общего и непрямого билирубина имели лишь тенденцию к снижению, то при использовании Импель эти показатели снизились в 1,2 ($P<0,05$) и 1,23 ($P<0,05$) раза относительно значений нелеченной группы, и были несколько ниже значений группы кроликов, леченных Гепамес. Следует сказать, что содержание общего билирубина было в 4,3 ($P<0,001$) и 3,9 ($P<0,001$) раза выше, непрямого билирубина – в 6,74 ($P<0,001$) и 6,02 ($P<0,001$) раза выше значений интактных кроликов, соответственно в группах, леченных Гепамес и Импель. Следовательно, Импель более выраженно снижал явления холестаза.

Используемые для лечения фиброза/цирроза печени препараты Гепамес и Импель несколько уменьшали показатели синдрома мезенхимального воспаления. Так, высокие значения содержания глобулинов в сыворотке крови при применении Гепамес имели лишь тенденцию к снижению, то при использовании Импель отмечено достоверное снижение данного показателя в 1,17 ($P<0,05$) раза относительно значений нелеченной группы. Значения глобулинов все еще превышали показатели интактных кроликов в 2,1 ($P<0,001$) и 2,0 ($P<0,001$) раза, соответственно препаратам Гепамес и Импель. Подтверждением сохранения синдрома мезенхимального воспаления является содержание С-РБ, значения которого у кроликов, леченных Гепамес имели лишь тенденцию к снижению и были достоверно выше показателей интактных кроликов в 3,7 ($P<0,001$) раза. В то же время, при применении препарата Импель уровень С-РБ в сыворотке крови снизился в 1,58 ($P<0,05$) раза относительно значений нелеченной группы животных, имел тенденцию к снижению относительно значений кроликов, леченных Гепамес, однако все еще превышал значения интактных кроликов в 3,7 ($P<0,001$) раза.

Анализ показателей синдрома печеночно-клеточной недостаточности в процессе экспериментальной терапии фиброза/цирроза печени показал повышение низких значений альбуминов в 1,16 ($P<0,05$) и 1,25 ($P<0,05$) раза, относительно значений нелеченной группы, однако по сравнению с показателями интактных кроликов они сохранялись ниже в 1,5 ($P<0,05$) и 1,4 ($P<0,05$) раза, соответственно группам леченых Гепамес и Импель.

В то же время низкий уровень мочевины в сыворотке крови достоверно возрастал в 1,3 ($P<0,05$) и 1,46 ($P<0,05$) раза, соответственно в группах, леченых Гепамес и Импель. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги содержание мочевины в вышеперечисленных группах сохранялись в 2,0 ($P<0,001$) и 1,8 ($P<0,001$) раза ниже значений интактных кроликов, соответственно группам. На наш взгляд, более выраженное увеличение содержания мочевины при использовании этих препаратов, связано активизацией орнитинового цикла, субстратом которого является L-орнитин, L-аспартат, находящийся в составе этих препаратов. Он улучшает белковый обмен. В кишечнике он распадается до орнитина и аспартата, которые всасываются в тонкой кишке путем активного транспорта через кишечный эпителий.

Наряду с этим нами была выявлена тенденция к увеличению низких значений показателей ПТИ и количества тромбоцитов при лечении фиброза/цирроза печени Гепамесом. Они сохранялись ниже значений интактных кроликов в 1,76 ($P<0,01$) и 2,0 ($P<0,001$) раза. При лечении Импел эти показатели снизились в 1,3 ($P<0,05$) и 1,19 ($P<0,05$) раза, относительно значений нелеченной группы, были выше показателей кроликов, леченных Гепамес, ниже значений интактных кроликов в 2,12 ($P<0,001$) и 2,1 ($P<0,001$) раза, соответственно.

Таким образом, для лечения фиброза/цирроза печени более эффективным является Импел, способствующей более выраженной стабилизации биохимических параметров печени, замедлению прогрессирования фиброза экспериментальных животных. Мы можем связать это с тем фактом что препарат содержат не только L-орнитин, L-аспартат, но и силимарин. Импел является комбинированным гепатопротекторным средством. Препарат уменьшает гипераммониемию за счет активизации мочевинообразовательного цикла. Препарат улучшает выработку инсулина и соматотропного гормона, повышает белковый обмен. С другой стороны, экстракт плодов расторопши содержит силимарин, который обладает антиоксидантным, мембраностабилизирующим действием, стимулирует синтез белка и фосфолипидов, способствует восстановлению клеток печени, предотвращает внутриклеточное поступление токсинов, проявляя, таким образом, гепатопротекторный, антиоксидантный и улучшающий микроциркуляцию эффекты. Экстракт корня солодки содержит глицирризиновую кислоту, подавляющую репродукцию вируса в печени и др. органах за счет стимулирующего действия на продукцию интерферона, повышения фагоцитоза, увеличения активности естественных киллеров и др. Эти вещества способствовали сокращению количества коллагеновых волокон в ткани печени и частичной регенерации клеток печени.

Заключение

1) комбинированная модель фиброза печени приводит к развитию фиброза F2 и F3 по классификации Metavir на 50-60 сутки. Отмечено прогрессивное увеличение компонентов межклеточного матрикса COL-IV, P1NP и HA по мере фиброзирования печени по Metavir.

2) Экспериментальная фармакотерапия фиброза/цирроза печени более эффективным является силимарин содержащий гепатопротектор, способствующей повышению синтеза альбуминов и мочевины, снижению компонентов межклеточного матрикса и индексов фиброзирования, обуславливая замедление процессов фиброгенеза в печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бондарева К.С. Клиническая характеристика хронического гепатита и цирроза печени различной этиологии / К.С.Бондарева, П.В.Лебедев // Кубанский научный медицинский вестник. 2013;5:46-51.
2. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. // BMC Medicine. 2014;12:145. DOI:10.1186/s12916-014-0145-y
3. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. Стимуляция регенерации печени у больных циррозом. - / М.: Практическая медицина, 2017;136.
4. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. // Am J Gastroenterol 2001;96:2718-23.
5. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. // Болезни органов пищеварения. 2001;1:25-7. [Ivashkin V.T., Nadinskaya M.Yu., Bueverov A.O. Hepatic encephalopathy and methods for its metabolic correction. // Bolezni Organov Pishchevareniya. 2001;1:25-7 (In Russ.)
6. Трухан Д.И. Синдром печеночной энцефалопатии. Актуальные аспекты диагностики и лечения // Медицинский совет. 2016;14:80-86.
7. Dyson J. K., Anstee Q. M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging // Frontline Gastroenterol. 2014;5(3):211-218.
8. Гарелик П.В., Могилевец Э.В. Фотодинамическая терапия при циррозе печени (экспериментальное исследование) // Анналы хирургической гепатологии, 2015;20(4):17-26.
9. Xu B., Broome U., Uzunel M., Nava S., Ge X., Capillarization of hepatic sinusoid by liver endothelial cell-reactive autoantibodies in patients with cirrhosis and chronic hepatitis. // Am. J. Pathol. 2003;163(4):1275-1289.

Поступила 20.11.2023