

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГЕПАТИТОВ

Специальность: 3209.01 – фармакология,
клиническая фармакология

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Гасимова Сакина Вагиф кызы**

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2024

Диссертационная работа выполнялась в Научно-Исследовательском Центре Азербайджанского Медицинского Университета

Научный руководитель: доктор биологических наук
Рена Энвер кызы Джафарова

Научный консультант: доктор философии по медицине, доцент
Мустафа Салех оглы Салихов

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Вели Ядулла оглы Асметов

доктор медицинских наук, профессор
Назим Маммедгусейн оглы Гусейнов

доктор философии по медицине
Илдырым Идрис оглы Бабаев

Диссертационный совет FD 2.07 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующей на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Председатель диссертационного совета:

_____ доктор медицинских наук, профессор
Сабир Джахан оглы Алиев

Ученый секретарь диссертационного совета:

_____ Доктор биологических наук, доцент
Агиль Гасан оглы Оруджев

Председатель научного семинара:

_____ доктор медицинских наук, профессор
Муса Мехти оглы Ганиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Лекарственные поражения печени - это бич современности. Развивающиеся как побочные эффекты к препаратам, назначаемых по витальным показаниям они создают определённые сложности для лечащих врачей при составлении схем лечения и могут вызывать серьёзные проблемы для здоровья больного, вплоть до летального исхода. Поэтому, поиск эффективных способов лечения лекарственных гепатопатий и, в особенности, профилактика их развития, диктуется реалиями медицинской практики, так как отмена или замена причинно назначенного препарата не всегда представляется возможным, ввиду риска обострения основной болезни, да и после отмены препарата печень больного не всегда полностью восстанавливается, при этом острая форма гепатопатий может переходить в хроническую с высокой вероятностью развития рецидивов¹

В настоящее время гепатотоксическое действие выявлено у более чем 1000 препаратов различной фармакологической группы. В основном это антибиотики, цитостатики, противовоспалительные средства, антидепрессанты, нейролептики, средства для повышения потенции и др. Повреждающим фактором как правило являются, образующиеся в печени метаболиты лекарств². Они оказывают на печень как прямое токсическое действие, так и опосредовано, активируя реакции гиперчувствительности по типу аллергических, псевдоаллергических и идиосинкразических реакций. В результате развиваются воспалительные, некротические и апоптотические реакции, приводящие в терминальной стадии к гибели гепатоцитов³. Лекарственные поражения печени

¹ Зверков И.В. Лекарственный гепатит и некоторые лечебные подходы // Врач, – 2017, – №8, – с. 64-66.

² Агзамова Г.С., Алиева А.М.. Клинические особенности течения токсических гепатитов и их лечение (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология, – № 12, – 2009. – с. 44-47.

³ Хомерики С.Г. Лекарственные поражения печени. Учебное пособие для врачей. / С.Г. Хомерики, Н.М. Хомерики – Москва, – 2012, – 39 с. http://www.dr.falkpharma.ru/Druginduced_hepatitis_Khomeriki_2012.pdf

могут протекать как на уровне субклинических проявлений, так и фульминантной печеночной недостаточности⁴.

В процессах компенсаторных реакций организма, направленных на защиту печени от агрессивного патогенного действия как экзогенных, так и эндогенных факторов существуют общие закономерности. Установлено, что при истощении этих механизмов происходит повреждение гепатоцитов. Важным фактором, оказывающим повреждающее действие на гепатоциты, при этом выступает перекисное окисление липидов⁵.

Вероятность проявления гепатотоксичности препарата увеличивается при повторных его применениях. Токсичность препаратов возрастает при комбинированном применении нескольких препаратов. Так, одновременное применение более 5 препаратов увеличивает вероятность развития лекарственной гепатопатии значительно возрастает⁶. Женщины болеют лекарственными гепатитами в 2—3 раза чаще, чем мужчины.

Этиопатогенез лекарственных гепатопатий хорошо изучен, но вопрос лечения и, самое главное, профилактики остается открытым, так как препараты применяемые с этой целью не удовлетворяют современным требованиям. Обобщая результаты научных исследований, а также опыт клиницистов⁷ можно заключить, что лечение при развитии лекарственных гепатопатий сводится в первую очередь к назначению антидота, если таковой имеется (например, назначение N-ацетилцистеина при отравле-

⁴Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, – 2011, – №6, – с. 11-21.

⁵ Bunchorntavakul Ch., Rajender Reddy K. Drug Hepatotoxicity: Newer Agents // Clinics in Liver Disease, – 2017, – v. 21, – issue 1. – p. 115-134.

⁶ Данилов Д.Е. Эффективность лечения хронического гепатита с лекарственными средствами прямого действия / Д.Е. Данилов, Д.В. Литвинчук, Д.А. Виноградова [и др.] // Здравоохранение (Минск), – 2018, – № 10, – с. 52-55.

⁷Kamola Piotr J. Strategies for In Vivo Screening and Mitigation of Hepatotoxicity Associated with Antisense Drugs / J. Kamola Piotr, K. Maratou, A. Wilson Paul [et al.] // Molecular Therapy – Nucleic Acids, – 2017, – v. 8. – p. 383-394.

ниях парацетамолом), но, к сожалению, это не всегда возможно. Но в любом случае необходимо проводить лечение с целью:

- стабилизации мембран гепатоцитов для предотвращения разрушения структурных компонентов клеток печени и накопления липидов в их цитоплазме;

- подавления воспалительных и иммунологических реакций;

- восстановления окислительно - восстановительного баланса в клетках печени;

- снижения фибриногенеза и образования коллагеновых волокон.

В клинической практике в тяжелых случаях назначают глюкокортикоиды, но учитывая серьезность побочных эффектов этих препаратов, в основном применяют гепатопротекторы, повышающие устойчивость гепатоцитов к повреждающим факторам⁸. Наиболее перспективными по мнению клиницистов являются растительные препараты⁹. Хорошо себя рекомендовали препараты расторопши пятнистой¹⁰ и различные фитокомплексы¹¹.

В последние годы, учитывая мультифакторность этиопатогенеза гепатопатий интерес ученых направлен на создание комплексных препаратов, растительного происхождения, таких как

⁸ Яковенко Э.П. Патогенетический подход к выбору гепатопротекторов в терапии лекарственно-индуцированных поражений печени / Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, А.В. Яковенко [и др.] // Лечебное дело, – 2017, – № 2, – с. 34-40.

⁹ Bagherniya M. Medicinal plants and bioactive natural compounds in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A clinical review / M. Bagherniya, V. Nobili, N. Christopher [et al.] // Pharmacological Research, – 2018, – v. 130. – p. 213-240

¹⁰ El-Kamary S. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms signs and biomarkers of acute hepatitis / S. El-Kamary, M. Shardell, M. Abdel-Hamid [et al.] // Phytomedicine, – 2009, – v.16, – № 5. – p. 391-400.

¹¹ Fahmy Nouran M. Comprehensive review on flavonoids biological activities of Erythrina plant species / M. Fahmy Nouran, E. Al-Sayed, M. El-Shazly [et al.] // Industrial Crops and Products, – 2018, – v. 123, – p. 500-538.

фитокомплексы, типа гепаведа, и др.. Фитокомплексы оказывают благотворное действие на липидный обмен, снижают выраженность ПОЛ, улучшают биохимические маркеры состояния печени. Но, следует отметить, что некоторые растения могут обладать гепатотоксичностью, например окопник, китайский чай, чапарель, камфара, генциан, дубровник, валериана. Поэтому, подбор растений в составе фитокомплекса требует тщательного исследования, как отдельно взятых растений, так и самого фитокомплекса на предмет гепатотоксичности. Применяемые в медицинской практике гепатопротекторы не всегда оказывают ожидаемый лечебный эффект, поэтому поиск новых действенных препаратов остается актуальной задачей современной медицины. Учитывая вышеизложенное, на базе НИЦ АМУ при содействии Фонда развития науки при Президенте АР был создан фитокомплекс гепатопротекторного действия и изучены его свойства¹². Доказано, что фитокомплекс обладает выраженным гепатопротекторным действием при токсических поражениях печени. Поэтому, мы сочли целесообразным изучить действие фитокомплекса на фоне лекарственных поражений печени. Исходя из актуальности проблемы была сформулирована цель исследований.

Цель исследования - изучить действие нового фитокомплекса на течение патологического поражения печени на фоне экспериментального лекарственного гепатита.

Задачи исследования: 1. Создать экспериментальную модель лекарственного гепатита:

- а) тетрациклиновая модель
- б) статиновая модель
- г) фенацетиновая модель

¹² Cəfərova R.Ə., Qasımoğlu S.V., Poluxova Ş.M., Abdullfyeva R.M. Azərbaycan florası əsasında hepatitlərin müalicəsi üçün təklif olunan fitokompleksin toksikliyi təyini // Azərbaycan xalq cümhuriyyətinin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş Təbabətin aktual problemləri elmi-praktiki konfransın materialları, – Bakı, – 2018. – s. 164

2. На фоне экспериментальной модели тетрациклинового лекарственного гепатита в плазме крови экспериментальных животных определить

- ферментные маркеры поражения печени: АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза;
- содержание общего билирубина и среднемолекулярных пептидов;
- уровень общего холестерина и триглицеридов;
- Выраженность ПОЛ и АК

3. Определить биохимические показатели поражения печени на фоне статиновой модели лекарственного гепатита, таких как АЛТ, АСТ, ЩФ, ОБ, СМП, ОХ и ТГ.

4. На фоне модели лекарственного гепатита, развившего на фоне применения высоких доз парацетамола в плазме крови экспериментальных животных изучить вышеуказанные биохимические показатели поражения печени.

5. Изучить действие фитокомплекса на показатели поражение печени, выраженность ПОЛ и состояние антиоксидантной системы на фоне тетрациклиновой модели лекарственного гепатита.

6. Определить изменение уровня маркеров, характеризующих морфо-функциональное состояние печени, оксидативного стресса и системы антиоксидантной защиты в модели статинового лекарственного гепатита при лечении животных фитокомплексом.

7. Выявить изменение показателей поражения печени, ПОЛ и системы антиоксидантной защиты на фоне модели фенацетинового лекарственного гепатита при лечении животных фитокомплексом.

Научная новизна

– Доказана возможность экспериментального воспроизведения различных типов лекарственных поражений печени у беспородных белых лабораторных крыс.

– Изучены изменения маркеров поражения печени на фоне созданных моделей лекарственного гепатита различных типов.

– Определена выраженность ПОЛ и ее роль в развитии экспериментальных лекарственных гепатитов.

– Выявлена степень снижения активности системы антиоксидантной системы организма при развитии экспериментальных моделей лекарственного гепатита.

– Экспериментально обосновано гепатопротекторное действие фитоконплекса фоне применения гепатотоксичных лекарственных препаратов.

– установлена зависимость между активностью действия фитоконплекса с типом лекарственного гепатита и продолжительностью его применения.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Созданные модели лекарственного гепатита соответствуют 3 основным типа лекарственных гепатитов: цитолитическому (фенацетиновый), холестатическому (тетрациклиновый) и смешаному (статиновый).

2. Несмотря на различие в патогенетических механизмах развития лекарственного гепатита различных типов, диагностирующими показателями поражения печени является повышение в сыворотке крови АЛТ, АСТ, ЩФ, ОБ, ОХ, ТГ.

3. Во всех типах лекарственных гепатитов основным повреждающим фактором гепатоцитов, так и желчевыводящих путей является активация ПОЛ на фоне оксидативного стресса, развивающегося в результате метаболизма лекарственных препаратов ферментативной системой печени, в особенности системой цитохром Р₄₈₀, на фоне снижения активности системы антиоксидантной защиты.

4. Предложенный для лечения и профилактики лекарственных гепатопатий фитоконплекс оказывает на патогенетическом уровне благотворное действие на морфо-функциональное состояние гепатобилиарной системы, нормализуя все изучаемые показатели поражения печени, ПОЛ и САЗ. Выраженность терапевтического эффекта фитоконплекса зависит от типа гепатопатий и продолжительности его применения.

Практическая значимость работы.

1. Разработаны методики создания моделей различных типов лекарственного гепатита.

2. Для профилактики и лечения лекарственного гепатита предложен новый фитокомплекс на основе флоры Азербайджана

3. Раскрыт механизм его гепатопротекторного действия, что имеет важное научное и практическое значение

Апробация диссертации. Отдельные положения диссертации докладывались и обсуждались на: конф. «Təbabətin aktual problemləri, 2018 elmi-praktiki konfrans», Баку, 2018, на международных конференциях: Здоровье семьи-XXI век, Баку, 2019; International Conference "Science and Society - Methods and Problems of Practical Application", Ванкувер, Канада, 2019; International Youth Conference "Perspectives of Science and Education", Нью-Йорк, США, 2019, а также на конференциях Научно-Исследовательского Центра АМУ (2016, 2017), на семинаре апробационной комиссии при Диссертационном совете ВД 03.013 при Азербайджанском Медицинском Университете (Баку-2019)

Публикации. Основное содержание диссертации отражено в 6 опубликованных журнальных статьях рекомендованных ВАК Азербайджана и журнальных статьях в изданиях с высоким импакт фактором, рекомендованных ВАК России и Белоруссии. А также в 5 тезисах, изданных в сборниках, некоторые из которых включены в крупнейшие международные базы цитирования, такие как Web of Science, Web of Knowledge, Agris, РИНЦ. Через научные каталоги библиотек Великобритании: COPAC, SANCAT, SCONUL, SALSER, CAIRNS, а также US Library of Congress материалы сборника доступны по всему миру.

Связь исследования с проблемным планом медицинских наук. Диссертационная работа являлась частью тематического плана научно-исследовательской работы НИЦ Азербайджанского Медицинского Университета по Республиканской программе: «Оптимизация, маркетинг, стандартизация природных и синтетических биологически активных соединений».

Тема: «Поиск и изучение фармакологических средств на основе флоры Азербайджана, выявление их переносимости и безопасности применения» (гос. регистрация № 0198 Аз 00295 (1998 г.) и 0104 Аз 00094 (2003 г.)). Темы зарегистрированы в Государственном Центре научно-исследовательских, конструкторско-прикладных и диссертационных работ при Президиуме Национальной Академии Наук Азербайджанской Республики (2006 г.).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 162 страницах компьютерного текста и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа документирована 24 таблицами, иллюстрирована 29 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводились на базе Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета. Эксперименты были поставлены на 110 беспородных белых лабораторных крысах весом 158 – 182 г. Все животные, используемые в экспериментах как в основных, так и контрольных группах содержались в одинаковых условиях ухода и пищевого режима. Все эксперименты на животных проводились согласно «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», 1986 г.

В соответствии с поставленной целью и задачам, раскрывающих цель исследований, животные были разделены на 7 экспериментальных групп:

1-я группа состояла из 5 крыс, находящихся в интактном состоянии.

Во 2-4 группах, каждая разделенная на 3 подгруппы по 5 животных в каждой, моделировали различные виды лекарственного гепатита. Во 2-ой группе, состоящей из 15 животных, в первой подгруппе животные получали внутрь в течение 7-ми

дней тетрациклин гидрохлорид, во второй подгруппе – получали тетрациклин гидрохлорид в течение 15-ти дней, в третьей контрольной подгруппе – физиологический раствор хлорида натрия.

В 3-ей группе, из 15 крыс, у которых моделировали статинный гепатит, в первой подгруппе животные получали внутрь в течение 10-ти дней амвастатин, во второй подгруппе – получали препарат в течение 20-ти дней, в третьей контрольной подгруппе – физиологический раствор.

В 4-ой группе, также состоящей из 15 животных, в первой подгруппе животные получали внутрь в течение 3 дней парацетамол, во второй подгруппе животные получали парацетамол в течение 7-и дней, в третьей контрольной подгруппе они получали физиологический раствор хлорида натрия.

В 5-7 группах, состоявших каждая из 20 крыс, распределенных на 4 подгруппы по 5 крыс в каждой, животные на фоне полученных различных видов лекарственного гепатита (5-я гр. – тетрациклиновая, 6-я гр. – статиновая, 7-ая гр. – фенацетиновая модели) в качестве лечения получали настоя исследуемого фитокомплекса 1:10: в 1-ой подгруппе в течение 3-х дней; во 2-ой – в течение 7-х дней; в 3-ей – в течение 15-ти дней; в 4-ой контрольной – физиологический раствор хлорида натрия в течение 15 дней.

По окончании эксперимента животные декапитировались, кровь и органы забирались для исследований.

Моделирование лекарственного гепатита.

На сегодняшний день различают 3 основных типа лекарственных гепатитов: цитолитический, холестатический, смешанный¹³, отличающихся по механизмам развития и выраженностью диагностических признаков. Но во всех случаях маркерами повреждения печени служат повышение в крови активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) щелочной фосфатазы, гамма глутамилтранспептидазы и

¹³ Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // РМЖ, – 2012. №3. – с. 107

содержания билирубина. Поэтому, чтобы охватить все типы лекарственных гепатитов нами было решено моделировать у животных экспериментальный тетрациклиновый, статиновый и фенацетиновый гепатиты, при которых развиваются все выше указанные типы лекарственных гепатопатий. В развитии лекарственных поражений печени также большое значение имеет ПОЛ и др.¹⁴.

Для диагностики степени и характера поражений гепатоцитов особое значение имеет соотношение показателей АЛТ и АСТ в крови. В медицине, как в клинике, так и в экспериментальных исследованиях, при повышении активности в крови ферментов АЛТ и АСТ диагностическое значение имеет коэффициент Ритиса, который определяется как соотношение АСТ к АЛТ и в норме составляет $1,33 \pm 0,42$ или $0,91-1,75$. Повышение этого показателя больше 2 указывает на поражение сердца с разрушением кардиомиоцитов, например, инфаркт миокарда. Если этот показатель меньше 1, то это свидетельствует о поражении печени. Причем, при гепатитах, когда сывороточная активность АЛТ повышается 8-10 раз, а АСТ - всего в 2-4 раза, коэффициент Ритиса равняется приблизительно 0,6.. При некрозе гепатоцитов коэффициент Ритиса может повышаться более 1.

Моделирование тетрациклинового гепатита.

Отличительной чертой лекарственного гепатита, вызванного тетрациклином является развитие микровезикулярного стеатоза на фоне незначительного некроза и холестаза¹⁵. При этом введение тетрациклина в организм провоцирует различные

¹⁴ Chala I. The lipids peroxidation and some biological indexes of blood in cats with liver diseases. / I. Chala, V. Rusak, L. Chuprun [et al.] // Біологія тварин, – 2018, – Т. 20, – № 2, – с. 89-96.

¹⁵ Федорова А.В. Изменение содержания малонового диальдегида молочной и пировиноградной кислот под влиянием растительного средства «сбор гипополипидемический» при экспериментальном тетрациклиновом гепатите // II Международная научно-практическая конф. Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности. Издательство: Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления (Улан-Удэ), – 2013, – с. 348-349.

патогенетические механизмы развития гепатита. Так при внутривенном введении тетрациклина развитие гепатита объясняют нарушением печеночной экскреции общего холестерина и подавлением митохондриального окисления жирных кислот. При применении препарата внутрь развивается гепатит холестатического типа. Поэтому, чтобы получить модель холестатического типа гепатита мы использовали энтеральный путь введения животным тетрациклина.

Моделирование тетрациклинового гепатита производили следующим образом. Белым беспородным лабораторным крысам внутрижелудочно при помощи зонда вводили водную суспензию тетрациклина (производства «Биосинтез», Россия) в дозе 100 мг/кг в течении 7 суток и 15 суток¹⁶. Повышение ферментных маркеров, таких как АЛТ, АСТ, ЩФ более, чем в 1,5-2 раза, а ОБ – более, чем в 2 раза выше интактных значений являлось свидетельством развития гепатита.

Моделирование статинового гепатита.

Печень является как органом мишенью, так и местом биотрансформации для статинов. Поэтому механизм патогенеза статинового лекарственного поражения печени носит сложный характер и относится к смешанному типу лекарственных гепатитов. Биохимической особенностью изменения маркеров повреждения печени считают увеличение активности в крови ферментных маркеров поражения печени, таких как АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, γ -ГТП более чем в 3 раза, и общего билирубина более чем в 2 раза при абсолютном отсутствии симптомов болезни. Повышение в крови указанных маркеров связано с повышением проницаемости фосфолипидных мембран гепатоцитов в результате изменения липидных компонентов под влиянием статиновых препаратов и их метаболитов. Моделирование статинового гепатита производили следующим образом: Внутрь

¹⁶ Гасымова С.В. Сравнительная характеристика изменений, характеризующих состояние печени на фоне тетрациклиновой, статиновой и фенацетиновой лекарственных моделей // Здоровье – г. Баку, – 2019, – №4. – с. 127-136

животным вводили амвастатин (аторвастатин) 10мг, производства «Биофарма Илач Сан.ве Тидж.Ф.Ш.» Турция в дозе 40 мг на кг веса животных в течение 20 дней. В наших исследованиях повышение АЛТ почти в 3раза, АСТ, щелочной фосфатазы, более чем в 2 раза, и общего билирубина более чем в 2,5 раза по сравнению с интактными значениями считалось свидетельством развития гепатита.¹⁷

Моделирование фенацетинового гепатита.

Моделирование фенацетинового гепатита производили методом, предложенным А.О.Ревякиным с соавторами, 2013¹⁸. Согласно данной методике для моделирования фенацетинового гепатита методом случайной выборки были отобраны белые аутбредные крысы, которые содержались в обычном режиме кормления и неограниченным доступом к воде. Тепловой режим вивариума и влажность воздуха соответствовала обычным стандартам. Отобранные нами животные в течение 3-х и 7-ми дней ежедневно получали внутрь суспензию парацетамола в воде в дозе 2500 мг/кг и 1 мл. 40% спирта. С этой целью использовали препарат «Парацетамол софарма 500 мг» производства SOHYARMA, София, Болекарственный гепатитария. Как известно, парацетамол, метаболизируясь в организме превращается в фенацетин, который в высоких дозах оказывает гепатотоксическое действие. Механизм это процесса в основном связан с тем, что из фенацетина в системе микросомальных ферментов цитохрома P450 образуется N-ацетил- р- бензохинонин, который связываясь с глутатионом выводится из организма. При высоких концентрациях фенацетина, запас глутатиона в печени иссякает и образующиеся в избытке токсичные метаболиты

¹⁷Гасымова С.В., Джафарова Р.Э., Салихов М.С. Экспериментальный статиновый лекарственный гепатит // 6th International Conference on Innovations and development patterns in technical and natural sciences, – Vienna – March 2020, – 2019, – р. 46-51.

¹⁸ Ревякин А.О. Моделирование токсического гепатита на крысах / А.О. Ревякин, Г.Д. Капанадзе, Н.В. Касинская [и др.] // Биомедицина, – 2013, – №4, – с. 124-125.

литы фенацетина повреждают гепатоциты. Этиловый спирт включался в рацион питания для усиления токсического действия парацетамола. По данным авторов методики алкоголь усиливает токсическое действие парацетамола и приводит к белковой и жировой дистрофии печени, наряду с развитием некроза гепатоцитов. При этом результаты гистологических исследований печени животных доказывает развитие изменений в печеночной ткани, соответствующей развитию умеренного токсического гепатита по цитолитическому типу. Развитие лекарственного гепатита нами подтверждалось показателями маркеров поражения печени, которые повышались более, чем 1,5-2 раза по сравнению с интактными значениями.¹⁹

Методы исследований. При выполнении работы использовались визуальные и биохимические методы исследований.

Визуальные исследования заключались в наблюдениях за состоянием животных. При этом мы определяли количество летальных случаев в группах, изменение веса тела, потребление корма и воды, состояние кожного покрова (выпадение шерсти, появление язв). Эти показатели отражают тяжесть метаболических нарушений при повреждении печени. Поведенческая активность оценивалась количеством груминга.

В крови определяли продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) - гидроперекиси (ГП), концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) по методу А. М. Горячковского (1998), малонового диальдегида (МДА) по методу Л. И. Андреевой и соотр. (1988). АК определяли методом Bergmeyer. Другие биохимические определения (содержание средномолекулярных белков, общего билирубина, активность ферментов – АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы проводили с использованием наборов реактивов производства «HUMAN» на микроанализаторе BIOSKREM MS 2000, производства США.

¹⁹ Гасымова С.В. Фармакологическая активность фитокомплекса на фоне фенацетиновой модели лекарственного гепатита // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, – Bakı-2019, – №3. – s. 104-109.

Содержание триглицеридов, общего холестерина определяли ферментативным колориметрическим методом набором химических реактивов производства Human, Германия на анализаторе ФП-9019 (производства Финляндии).

Используемый в исследованиях фитокомплекс, изготовленный на основе флоры Азербайджана, был разработан под руководством доктора биологических наук, доц. НИЦ АМУ Р.Э. Джафаровой в рамках грантового проекта при поддержке Фонда Развития Науки при Президенте Азербайджанской Республики (Grant №EIF/MQM/Universitet-2014-5(20)-11/09/3). Состав фитокомплекса следующий: расторопша пятнистая, спорыш, тысячелистник многолистный, зверобой продырявленный, лопух репейник, сельдерей пахучий. Исследования выявили, что фитокомплекс содержит биологически активные соединения из группы флавоноидов, алкалоидов, тритерпеновых эфиров, производных изохинолина. Токсико-фармакологические исследования выявили низкую токсичность (LD_{50}) экстракта фитокомплекса. Растения, входящие в состав фитокомплекса были взяты поровну, был приготовлен настой в соотношении 1:10, который давали животным внутрь в дозе 50 мг/кг.

Статистический анализ, полученных экспериментальных данных, проводили по непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни (U критерий).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение изменений показателей поражения печени на фоне моделей лекарственного гепатита.

Определение изменений показателей поражения печени на фоне тетрациклиновой модели лекарственного гепатита. Тетрациклиновую модель гепатита создавали у животных 2-ой группы. Как показали результаты лабораторных исследований в крови животных по сравнению с контрольной группой на 7-ой день с начала моделирования активности АЛТ увеличилось на 12,6%, АСТ – на 20,8%, ЩФ – на 48,1%, содержание ОБ- на 47,25%, СМП – на 27,7%, ОХ - на 78,6%, ТГ- на 50%, которые

продолжая повышаться на 15-й день увеличивались: АЛТ – на 137,9%, АСТ – на 86,4%, ЩФ – на 91,4%. ОБ- на 108,5% %, СМП – на 59,2%, ОХ - на 167,9%, ТГ- 110,9%. Изменения статистически достоверны при $p < 0,05$.

Результаты определения содержания в крови выраженности оксидативного стресса и активности антиоксидантной защиты показало, что содержание ГП у животных на 7-ой день с начала моделирования увеличивался на 38,5%, ДК – на 83,5%, МДА - на 44,1%, а АК понижалось на 5,9%. На 15 сутки выраженность оксидативного стресса была более значимой. Так в этот период содержание ГП повышалось на 68,8%, ДК – на 182,7%, МДА – на 109,7%, АК снижалась на 17,6%.

Как видно из полученных результатов все исследуемые показатели имеют тенденцию к патологическим изменениям, увеличивающимся во времени и свидетельствовали о поражении печени, Коэффициент Ритиса $АСТ/АЛТ = 46,6/41,4 = 1,13$.

Определение изменений показателей поражения печени на фоне статиновой модели лекарственного гепатита. Статиновую модель гепатита моделировали у животных 3-ей группы. Результаты определения на 10-ый день с начала моделирования (1-я подгруппа) показали, что по сравнению с контрольной группой содержание АЛТ увеличилось на 18,4%, АСТ – на 8,0%, ЩФ – на 35,8%, ОБ- на 12,7% и СМП-51,3%, ОХ на 46,4%, ТГ – на 39,1% и продолжали повышаться на 20-й день (2-я подгруппа) превосходя интактные значения АЛТ на 170,1%, АСТ –на 50,4%, ЩФ – на 121,0%, ОБ- на 170,8%, СМП-131,9%, ОХ на 167,9%, ТГ – на 164,1%.

В указанные периоды содержание продуктов ПОЛ соответственно увеличивалось ГП на 50,9% и 71,6%, ДК – на 160,2% и 194,7% и МДА – на 85,7% и 114,0%, а АК снижалась на 24,7% и 31,3%. Коэффициент Ритиса $АСТ/АЛТ = 37,6/47,0 = 0,8$.

Определение изменений показателей поражения печени на фоне фенацетиновой модели лекарственного гепатита. Фенацетиновую модель гепатита моделировали у животных 4-й группы. В крови животных соответственно на 3-й и 7-ой день с начала моделирования по сравнению с контрольной группой ак-

тивности АЛТ увеличилось на 63,2% и 140,2%, АСТ – на 33,6% и 72,8%, ЩФ – на 50,6% и 92,6%, ОБ на 50,3% и 75,4%, СМП – на 31,9% и 68,9%, ОХ на 78,6% и 207,1%, ТГ – на 35,9% и 71,9%.

Соответственно ГП увеличивалось на 22,0% и 29,8%, ДК – на 16,5% и 37,6%, МДА – на 13,7% и 20,5%. При этом, АК понижалось на 16,3% и 19,1%. Коэффициент Ритиса АСТ/АЛТ= 43,2/41,8=1,03.

Из полученных результатов приходим к заключению, что при моделировании лекарственного гепатита тетрациклином в дозе 1000 мг/кг в течение 15 дней, амвастатином в дозе 40 мг/кг в течение 20 дней и парацетамолом в дозе 2500 мг/кг в течение 7 дней, во всех случаях патологический процесс развивается однонаправлено. При этом наблюдается поражение гепатоцитов, о чем свидетельствует повышение в крови АЛТ, АСТ, развивается застой желчи, способствующий повышению содержания в крови ЩФ, снижение детоксикационной функции, дислипидемия и активация ПОЛ.

Во всех случаях выраженность диагностических признаков, время и механизм их развития различен. Полученные модели соответствуют 3 основным типа лекарственных гепатитов: цитолитическому (фенацетиновый), холестатическому (тетрациклиновый) и смешанному (статиновый). Таким образом, с учетом значения коэффициента Ритиса, заключаем, что поражение гепатоцитов по цитолитическому типу наблюдается на фоне фенацетиновой модели, воспалительно-холестатическому на фоне тетрациклиновой модели и смешанному - на фоне статиновой модели.

Изучение фармакологического действия настоя фитокомплекса на течение различных типов лекарственного гепатита²⁰. Результаты, проведенных исследований представлены в таблица 1-4. Как видно из таблиц, применение настоя фито-

²⁰ Гасимова С.В. Экспериментальное лечение лекарственного гепатита фитокомплексом гепатотропного действия // Азербайджанский медицинский журнал – 2019 (2). – с. 80-84.

комплекса на фоне тетрациклиновой модели лекарственного гепатита имело следующие результаты: в сыворотке крови на 3-й день активности АЛТ снижалось на 2,9%, АСТ - вопреки ожидаемому начал повышаться, в процентном выражение это повышение составляло 4,7%, ЩФ снизился на 3,2%, ОБ снизился на 1,0%, а СМП - на 41,7%, ОХ снизилось на 17,3%, а ТГ - на 11,1%; на 7-й день - АЛТ снижалось на 10,6%, АСТ - на 1,7%, ЩФ - на 12,9%, ОБ снизился на 14,5%, а СМП - на 41,7%, ОХ снизилось на 37,3%, а ТГ - на 27,4%; на 15-й день - АЛТ снижалось на 25,1%, АСТ - на 14,6%, ЩФ - на 33,5%, ОБ снизился на 22,7%, СМП - на 58,3%, ОХ - на 54,7%%, а ТГ - на 58,3%. В контрольной 4-й подгруппе значительных изменений не наблюдалось.

Таблица 1

Содержание в плазме крови ферментных показателей повреждения печени после применения фитокомплекса на фоне различных моделей лекарственного гепатита

Группы	Стат. показатели	АЛТ (МЕ)	АСТ (МЕ)	ЩФ (мккат/л)
На фоне тетрациклиновой модели				
1-я п/группа (на 3-й день)	M±m Min-Max	40,2±3,6 30,0-50,0	48,8±4,5 35,0-60,0	3,00±0,21 2,4-3,6
2-я п/группа (на 7-й день)	M±m Min-Max	37,0±3,5 27,0-46,0	45,8±4,3 33,0-57,0	2,70±0,24 2,0-3,3
3-я п/группа (на 15-й день)	M±m Min-Max	31,0±3,8 23-44	39,8±4,8 29,0-55,0	2,06±0,20 [^] 1,6-2,7
На фоне статиновой модели				
1-я п/группа (на 3-й день)	M±m Min-Max	41,0±3,0 32,0-50,0	30,6±5,0 17,0-42,0	3,28±0,26 2,4-4,0
2-я п/группа (на 7-й день)	M±m Min-Max	33,0±2,8 23,0-40,0 [^]	25,8±4,1 17,0-36,0	2,58±0,25 1,8-3,2 [^]
3-я п/группа (на 15-й день)	M±m Min-Max	29,0±2,9 18,0-34,0 ^{^^}	24,4±3,4 17,0-33,0	2,28±0,20 1,7-2,9 [^]
На фоне фенацетиновой модели				
1-я п/группа (на 3-й день)	M±m Min-Max	39,2±2,6 34,0-47,0	38,6±3,3 29,0-49,0	2,62±0,21 1,9-3,1
2-я п/группа (на 7-й день)	M±m Min-Max	36,0±2,5 31,0-43,0	35,6±3,1 28,0-46,0	2,06±0,24 1,5-2,82 [^]
3-я п/группа (на 15-й день)	M±m Min-Max	33,6±2,8 28,0-41,0	31,6±2,9 24,0-41,0 [^]	1,74±0,18 1,3-2,3 ^{^^}

[^] -*p* < 0,05; ^{^^} -*p* < 0,01 по сравнению с исходными значениями

Содержание в плазме крови продуктов ПОЛ в указанные периоды стабильно снижались, а АК повышалось. Так на 3-й ГП снизилось на 17,0%, ДК – на 36,2%, МДА–32,7%, АК повысилась на 10,7%; на 7-ой день ГП снизилось на 18,6%, ДК – 37,0%, МДА–38,4%, АК повысилась на 13,1%; на 15-й день ГП снизилось на 24,7%, ДК – 50,6%, МДА–45,6%, АК повысилась на 17,3%.

Таблица 2

Содержание в плазме крови общего билирубина и реднемолекулярных пептидов после применения фитокомплекса на фоне различных моделей лекарственного гепатита

Группы	Стат. показатели	АЛТ (МЕ)	АСТ (МЕ)	ЩФ (мккат/л)
На фоне тетрациклиновой модели				
1-я п/группа (на 3-й день)	M±m Min-Max	40,2±3,6 30,0-50,0	48,8±4,5 35,0-60,0	3,00±0,21 2,4-3,6
2-я п/группа (на 7-й день)	M±m Min-Max	37,0±3,5 27,0-46,0	45,8±4,3 33,0-57,0	2,70±0,24 2,0-3,3
3-я п/группа (на 15-й день)	M±m Min-Max	31,0±3,8 23-44	39,8±4,8 29,0-55,0	2,06±0,20 [^] 1,6-2,7
На фоне фенацетиновой модели				
1-я п/группа (на 3-й день)	M±m Min-Max	41,0±3,0 32,0-50,0	30,6±5,0 17,0-42,0	3,28±0,26 2,4-4,0
2-я п/группа (на 7-й день)	M±m Min-Max	33,0±2,8 23,0-40,0 [^]	25,8±4,1 17,0-36,0	2,58±0,25 1,8-3,2 [^]
3-я п/группа (на 15-й день)	M±m Min-Max	29,0±2,9 18,0-34,0 ^{^^}	24,4±3,4 17,0-33,0	2,28±0,20 1,7-2,9 [^]
На фоне фенацетиновой модели				
1-я п/группа (на 3-й день)	M±m Min-Max	39,2±2,6 34,0-47,0	38,6±3,3 29,0-49,0	2,62±0,21 1,9-3,1
2-я п/группа (на 7-й день)	M±m Min-Max	36,0±2,5 31,0-43,0	35,6±3,1 28,0-46,0	2,06±0,24 1,5-2,82 [^]
3-я п/группа (на 15-й день)	M±m Min-Max	33,6±2,8 28,0-41,0	31,6±2,9 24,0-41,0 [^]	1,74±0,18 1,3-2,3 ^{^^}

[^] –p < 0,05; ^{^^} –p < 0,01 по сравнению с исходными значениями

Таблица 3

Содержание в плазме крови общего холестерина и триглицеридов после применения фитокомплекса на фоне различных моделей лекарственного гепатита

Группы	Стат. показатели	ОХ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
На фоне тетрациклиновой модели			
1-я подгруппа (на 3-й день)	M±m Min-Max	12,4±1,9 8,0-19,0	2,40±0,19 2,0-3,0
2-я подгруппа (на 7-й день)	M±m Min-Max	9,4±1,4 6,0-14,0 [^]	1,96±0,18 1,5-2,6 [^]
3-я подгруппа (на 15-й день)	M±m Min-Max	6,8±0,9 5,0-10,0 [^]	1,38±0,26 0,7-2,2 [^]
На фоне статиновой модели			
1-я подгруппа (на 3-й день)	M±m Min-Max	17,8±1,3 14,0-22,0	3,02±0,29 2,0-3,8
2-я подгруппа (на 7-й день)	M±m Min-Max	10,8±1,6 8,0-17,0 ^{^^}	2,32±0,29 1,3-3,0 [^]
3-я подгруппа (на 15-й день)	M±m Min-Max	8,4±1,0 5,0-10,0 ^{^^}	2,02±0,25 1,2-2,7 [^]
На фоне фенацетиновой модели			
1-я подгруппа (на 3-й день)	M±m Min-Max	13,6±1,5 10,0-18,0	1,80±0,14 1,3-2,1
2-я подгруппа (на 7-й день)	M±m Min-Max	10,4±1,0 8,0-14,0 [^]	1,31±0,10 1,1-1,7 ^{^^}
3-я подгруппа (на 15-й день)	M±m Min-Max	8,4±1,0 6,0-12,0 ^{^^}	1,10±0,14 0,8-1,6 ^{^^}

[^] -*p* < 0,05; ^{^^} -*p* < 0,01 по сравнению с исходными значениями

На фоне статиновой модели лекарственного гепатита применение настоя фитокомплекса приводило к снижению изучаемых маркеров в сыворотке крови: 3-й день активности АЛТ снижалось на 12,8%, АСТ – на 18,6%, ЩФ - на 8,4%, ОБ снизился на 9,1%, а СМП - на 40,6%, ОХ снизилось на 13,6%, а ТГ - на 10,7%; на 7-й день - АЛТ - на 29,8%, АСТ - на 31,4%, ЩФ - на 27,9%, ОБ снизился на 30,3%, а СМП - на 52,5%, ОХ снизилось на 47,6%, а ТГ - на 31,4%; на 15-й день - АЛТ - на 38,3%, АСТ - 35,1%, ЩФ - 36,3%, ОБ снизился на 47,9%, а СМП - на 52,5%, ОХ снизилось на 54,7%, а ТГ - на 40,2%.

Таблица 4

Содержание в плазме крови продуктов ПОЛ и активности каталазы после применения фитокомплекса на фоне различных моделей лекарственного гепатита

Группы	Стат. пок.тели	ГП нмоль/мг	ДК нмоль/мг	МДА нмоль/мг	Каталаза нмоль/мг
На фоне тетрациклиновой модели					
1п/группа (3-й день)	M±m Min-Max	3,06±0,11 2,7-3,3 [^]	2,40±0,23 1,7-3,0 ^{^^}	1,98±0,14 1,5-2,3 ^{^^}	9,54±0,74 6,7-11,0
1п/группа (7-й день)	M±m Min-Max	3,00±1,1 2,66-3,27 ^{^^}	2,37±0,22 1,63-2,96 ^{^^}	1,81±0,17 1,3-2,24 ^{^^}	9,75±0,75 6,9-11,3
1п/группа (15 день)	M±m Min-Max	2,77±0,18 2,33-3,19 ^{^^}	1,86±0,15 1,4-2,16 ^{^^}	1,60±0,18 1,2-2,0 ^{^^}	10,11±0,88 6,97-12,3
На фоне статиновой модели					
1п/группа (3-й день)	M±m Min-Max	2,90±0,10 2,6-3,17 ^{^^}	2,94±0,14 2,5-3,3 ^{^^}	2,16±0,10 1,9-2,5 [^]	8,40±0,94 6,1-11,2
2п/группа (7-й день)	M±m Min-Max	2,50±0,12 2,1-2,83 ^{^^}	2,56±0,10 2,2-2,8 ^{^^}	1,76±0,08 1,46-1,9 ^{^^}	9,10±0,99 6,7-11,9
3п/группа (15 день)	M±m Min-Max	2,02±0,15 1,63-2,4 ^{^^}	2,04±0,12 1,6-2,3 ^{^^}	1,39±0,10 1,06-1,63 ^{^^}	10,09±0,89 7,9-11,95
На фоне фенацетиновой модели					
1п/группа (3-й день)	M±m Min-Max	2,62±0,05 2,46-2,75	1,49±0,04 1,35-1,6 [^]	1,38±0,17 0,7-1,64	9,14±0,95 6,96-12,27
2п/группа (7-й день)	M±m Min-Max	2,59±0,06 2,4-2,73 [^]	1,44±0,04 1,3-1,58 [^]	1,57±0,04 1,49-1,69	9,25±0,93 7,0-12,3
3п/группа (15 день)	M±m Min-Max	2,58±0,11 2,3-2,92	1,34±0,04 1,23-1,5 [^]	1,46±0,04 1,37-1,6	10,21±0,96 8,4-13,33

[^] – $p < 0,05$; ^{^^} – $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями

Результаты определения содержания в плазме крови продуктов ПОЛ и активности каталазы показало, что на 3-й день содержание ГП снизилось на 22,5%, ДК – на 25,0%, МДА – на 28,1%, а АК повысился на 2,7%; на 7-ой день ГП уменьшалось на 33,2%, ДК – на 34,7%, МДА – на 41,3%, АК повысился на 13,0%; на 15-й день ГП понижалось на 46,0%, ДК – на 48,0%, МДА – на 53,5%, АК повысился на 23,3%.

На фоне фенацетиновой модели лекарственного гепатита применение настоя фитокомплекса приводило к динамичному снижению изучаемых показателей во времени: на 3-й день активности АЛТ снижалось на 6,2%, АСТ - 10,6%, ЩФ снизился на 16,0%, ОБ снизился на 3,5%, а СМП - на 29,4%, ОХ снизилось на 20,9%, а ТГ - на 18,2%; на 7-й день АЛТ снижалось

на 13,9%, АСТ - на 17,6%, ЩФ - на 27,2%, ОБ снизился на 5,8%, а СМП - на 36,8%, ОХ снизилось на 39,5%, а ТГ - на 40,5%; на 15-й день АЛТ снижалось на 19,6%, АСТ - 26,9%, ЩФ - 44,2%, ОБ снизился на 9,6%, а СМП - на 45,8%, ОХ снизилось на 51,2%, а ТГ - на 50,0%.

Результаты определения содержания в плазме крови продуктов ПОЛ и активности каталазы выявило, что на 3-й день ГП снизилось на 7,3%, ДК – на 7,3%, МДА – на 18,6%, а АК повысился на 8,0%, на 7-ой день ГП уменьшился на 8,6%, ДК – на 21,4%, МДА – на 7,2%, а АК повысился на 9,3%; на 15-й день ГП понизился на 9,0%, ДК – на 26,7%, МДА – на 13,7%, а АК повысился на 20,7%.

Как видно из полученных результатов, во всех группах на фоне применения настоя фитокомплекса все исследуемые показатели стремятся к интактным значениям. Нормализуется липидный обмен, улучшаются ферментные маркеры поражения печени, во всех группах снижается общая интоксикация. Визуальные наблюдения показали, что улучшается общее состояние животных, нормализуется потребление корма и воды, состояние шерстяного покрова и поведенческие реакции. Но в зависимости от типа лекарственного гепатита эффективность фитокомплекса проявлялась в различной степени и в различные сроки. Наиболее эффективен фитокомплекс на фоне статиновой модели, далее тетрациклиновой, далее фенацетиновой модели.

Таким образом, лекарственные гепатопатии, развивающиеся как побочные эффекты от приема лекарственных препаратов, несмотря на различия в патогенетических механизмах, имеют в основе ряд общих факторов, основным из которых является свободно радикальное повреждение гепатоцитов и желчевыводящих путей, с развитием некротических и воспалительных процессов²¹. Поэтому, гепатопротекторы, применяемые при дан-

²¹ Kleiner D.E. Hepatic injury due to drugs, herbal compounds, chemicals and toxins. / In: Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D., editors. MacSween's pathology of the liver. 6th edition. – Edinburgh (United Kingdom): – Churchill Livingstone Elsevier, – 2012. – p. 645-760.

ной патологии должны обладать антиоксидантным, противовоспалительным, желчегонным и спазмолитическим действием. Важным аспектом механизма фармакологического действия гепатопротекторов оказывающих лечебное действие на патогенетическом уровне является их мембран стабилизирующее действие. Желательным условием является стимуляция регенеративных и репаративных процессов в печени, стимуляция иммунитета, а также отсутствие токсичности^{22,23}.

Фитокомплекс, составленный на основе флоры Азербайджана и изученный нами в качестве гепатопротектора для лечения и, самое главное, профилактики лекарственных поражений печени по составу биологически активных соединений лекарственных растений, полностью удовлетворяет вышеуказанным требованиям. Результаты экспериментальных исследований подтвердили, что на различных моделях лекарственных поражений печени фитокомплекс оказывает выраженное антиоксидантное действие, что подтверждается снижением показателей ПОЛ до практически интактных значений. Фитокомплекс восстанавливает активность системы антиоксидантной защиты, улучшает состояние гепатоцитов (в крови значительно снижаются АЛТ, АСТ, ОБ), снижает холестаза, что подтверждается понижением в крови содержания ЩФ на фоне снижения АЛТ и АСТ. Повышает детоксикационные функции печени (снижение концентрации СМП), нормализует липидный обмен (снижает содержание в крови ОХ и ТГ). Резюмируя результаты исследований можно констатировать, что предложенный нами фитокомплекс проявляет себя как активное гепатопротекторное средство на фоне экспериментальной модели гепатита всех 3 видов: цитолитической, холестатической, смешанной. Выраженность эффекта и ла-

²² Hsueh Tun-Pin, Lin Wan-Ling, Tsai Tung-Hu. Pharmacokinetic interactions of herbal medicines for the treatment of chronic hepatitis // *Journal of Food and Drug Analysis*, – 2017, – v. 25, – issue 2, – p. 209-218

²³ Latief U., Ahmad R. Herbal remedies for liver fibrosis: A review on the mode of action of fifty herbs // *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, – 2018, – v. 8, – issue 3, – p. 352-360

тентный период зависят от типа поражения печени и продолжительности применения фитокомплекса.

ВЫВОДЫ

1. Созданные модели лекарственного гепатита соответствуют 3 основным типам лекарственных гепатопатий:

- тетрациклиновая модель – холестатическому типу
- статиновая модель – смешанному типу
- фенацетиновая модель – цитолитическому типу [2, 8]

2. На фоне экспериментальной модели тетрациклинового лекарственного гепатита в плазме крови экспериментальных животных к концу моделирования активности АЛТ повышался на 137,9%, АСТ – на 86,4%, ЩФ – на 91,4%, содержание СМП – на 103,4%, ОБ – на 108,2%, ОХ – на 167,9%, ТГ – на 110,9% [7].

3. На фоне статиновой модели лекарственного гепатита к концу моделирования активности АЛТ повышался на 170,1%, АСТ – на 50,4%, ЩФ – на 121%, содержание СМП – на 131,9%, ОБ – на 170,8%, ОХ – на 267,9%, ТГ – на 207,1% [9].

4. На фоне модели лекарственного гепатита, развившего на фоне применения высоких доз парацетамола в плазме крови экспериментальных животных АЛТ повышался на 140,2%, АСТ – на 72,8%, ЩФ – на 92,6%, СМП – на 68,9%, ОБ – на 75,4%, ОХ – на 207,1%, ТГ – на 71,9% [10, 11].

5. При моделировании лекарственного гепатита ГП, ДК и МДА статистически достоверно повысились, а АК снизилась соответственно на фоне тетрациклинового гепатита – на 68,8%, 182,7%, 109,7%, -17,6%; на фоне статинового гепатита – на 71,6%, 194,7%, 114,0%, -21,8%; на фоне фенацетинового гепатита – на 29,8%, 37,6%, 20,5%, -19,1% [5, 8].

6. На фоне применения фитокомплекса все исследуемые показатели, которые были резко повышены при моделировании, снижались приближаясь к интактным значениям, что указывает на улучшение морфо-функционального состояния печени [1, 3, 6].

7. Предложенный для лечения и профилактики лекарственных гепатопатий фитокомплекс оказывает на патогенетическом уровне благоприятное действие на морфо-функциональное состояние гепатобилиарной системы, нормализуя все изучаемые показатели поражения печени, ПОЛ и САЗ [4, 8].

8. Выраженность терапевтического эффекта фитокомплекса зависит от типа гепатопатий и продолжительности его применения [5].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанные методики создания моделей различных типов лекарственного гепатита рекомендуются для использования при изучении проблем, связанных с исследованием патогенетических механизмов гепатопатий, а также при разработке новых лекарственных средств для их лечения.

2. Предложенный нами новый фитокомплекс рекомендуется к клиническим испытаниям с целью применения для лечения и профилактики токсических, в том числе лекарственных гепатопатий.

3. Предлагаемый фитокомплекс рекомендуется для использования в дальнейшем в практике семейного врача.

4. Раскрытый механизм гепатопротекторного действия фитокомплекса может быть использован для теоретического и практического обоснования применения растительных гепатопротекторов.

Список опубликованных работ

1. Гасимова С.В. Гусейнова Г.А. Полухова Ш.М. Мусаева Э.М. Джафарова Р.Э. Этиопатогенез гепатопатий и возможности фармакологической коррекции // Вестник Российской Военно-Медицинской академии. 2017, №4, (60), стр.143-146.

2. Гасимова С.В. Гусейнова Г.А. Полухова Ш.М. Мусаева Э.М. Джафарова Р.Э. Лекарственные гепатопатии // Вестник Витебского государственного медицинского университета. Рецензируемый научно-практический журнал 2018, том 17, №4, стр.29-36.

3. Qasımova S.V.Cəfərova R.Ə.Poluxova Ş.M.Abdullayev R.M. Azərbaycan florası əsasında hepatitlərin müalicəsi üçün təklif olunan fitokompleksin toksikliyinə təyini// Təbabətin aktual problemləri 2018, Azərbaycan Xalq Cümhuriyyətinin 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı-2018.

4. Qasımova S.V. Hüseynova G.A.Musayeva E.M.Cəfərova R.Ə. Hepatopatiyalar zamanı farmakoloji korreksiyanın imkanları / Təbabətin aktual problemləri 2018, Azərbaycan Xalq Cümhuriyyətinin 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı-2018.

5. Гасымова С.В. Шахбазбекова С.К. Применение фитокомплекса в искусственно созданных моделях гепатопатий / Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)», 19 апреля 2019 Душанбе. Стр.30.

6. Гасымова С.В. Экспериментальное лечение лекарственного гепатита фитокомплексом гепатотропного действия // Азербайджанский медицинский журнал 2019 (2), стр.80-84.

7. Гасымова С.В., Джафарова Р.Э. Салихов М.С. Особенности моделированного тетрациклином лекарственного гепатита / Онкология-XX ВЕК материалы XXIII Международной научной конференции Онкология-XXI ВЕК» IX Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии XXIII Международной научной конференции «Здоровье нации- XXI ВЕК»29 апреля-5 мая 2019 г. г.Баку, Азербайджан. г.Пермь Издательство «Книжный формат» 2019, стр.67-69.

8. Гасымова С.В. Сравнительная характеристика изменений, характеризующих состояние печени на фоне тетрациклиновой, статиновой и фенацетиновой лекарственных моделей // Здоровье г.Баку, 2019, №4, стр.127-136.

9. Гасымова С.В., Джафарова Р.Э. Салихов М.С. Экспериментальный статиновый лекарственный гепатит / 6th International Conference on Innovations and development patterns in technical and natural sciences, Vienna March 20, 2019, vol 46-51.

10. Гасымова С.В., Джафарова Р.Э. Особенности моделированного фенацетинового лекарственного гепатита /5th International youth conference “Perspectives of science and education” 10th May 2019, New York 2019. vol 42-46.

11. Гасымова С.В. Фармакологическая активность фитокомплекса на фоне фенацетиновой модели лекарственного гепатита // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, Bakı-2019, №3, səh.104-109.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК	–	активность каталазы
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
ГП	–	гидроперекиси
ДК	–	диеновые конъюгаты
МДА	–	малоновый диальдегид
ОБ	–	общий билирубин
ОХ	–	общий холестерин
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов
САЗ	–	система антиоксидантной защиты
СМП	–	среднемолекулярные пептиды
ТГ	–	триглицериды
ЩФ	–	щелочная фосфатаза

Защита состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета FD 2.07 действующей на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Адрес: AZ 1022, город Баку, А.Гасымзаде 14. (зал конференции)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте Азербайджанского Медицинского Университета (www.amu.edu.az)

Автореферат разослан по Соответствующим адресам «___» _____ 2024 года

Подписано в печать: 02.02.2024

Формат бумаги: 60 x 84 ¹/₁₆

Объем: 36 700

Тираж: 50