

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

2019/ 2

ISSN 2181-998X

**РЕСПУБЛИКА СПОРТ ТИББИЁТИ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ МАРКАЗИ**

**ТИББИЁТ ВА СПОРТ
MEDICINE AND SPORT**

Тошкент

2019/ 2

www.medsport.uz ISSN 2181-998X

ТАҲРИР ҲАЙЪАТИ

Бош муҳаррир

д.м.н. А.А. Садиков

Бош муҳаррир ўринбосари

проф. И.Р. Мавлянов

проф. Ф.А. Керимов

Маъсул котиб

PhD Н.С. Ибрагимова

Таҳрир аъзолари

*проф. Аширметов А.Х., проф. Югай Л.П., проф. Толипжанов А.И.,
доц. Хегай Л.Н., п.ф.н. Турдиев Ф.К., проф. Хамрабаева Ф.И., проф.
Худойбергандов А.С.*

Таҳрир кенгаши

*проф. Азизов М.М. (Тошкент),
проф. Аляви А.Л. (Тошкент),
проф. Арипова Т.У. (Тошкент),
проф. Ахмедов Б.М. (Тошкент),
проф. Ахметов И. (Казань),
проф. Поляев Б.А. (Москва),
проф. Гафуров Б.Г. (Тошкент),
проф. Даминов Б.Т. (Тошкент),
акад. Даминов Т.О. (Тошкент),
проф. Икромов А.И. (Тошкент),
п.ф.н. Исроилов Ш.Х. (Тошкент),*

*проф. Камилова У.К. (Тошкент),
проф. Касьмова Г.П. (Астана),
проф. Кориев Г.М. (Тошкент),
проф. Курбанов Р.Д. (Тошкент),
проф. Мамасолиев Н.С. (Андижон),
проф. Нажмутдинова Д.К. (Тошкент),
проф. Назиров Ф.Г. (Тошкент),
проф. Сабиров Д.М. (Тошкент),
проф. Туйчиев Л.Н. (Тошкент),
проф. Юнусходжаев А.Н. (Тошкент),
проф. Ghearghe Shtefanet (Кишинев).*

СОДЕРЖАНИЕ

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА	
ОЛИМПИА СПОРТ ТУРЛАРИДАГИ СПОРТЧИЛАРГА ТАЙЁРГАРЛИК ВА СПОРТ МУСОБОҚАЛАРИ БОСҚИЧЛАРИДА РЕГИДРАТАЦИЯ ЎТҚАЗИШГА ДОИР ТАВСИЯЛАР (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ) Абдуллаев А.К., Мавлянов С.И.....	4
КОЖНАЯ ПАТОЛОГИЯ У СПОРТСМЕНОВ Аллаева М.Д., Ибрагимова Н.С.....	10
БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ МЕДИОПАТЕЛЛЯРНОЙ СКЛАДКЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА В СПОРТИВНОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ Ирисметов М.Э., Таджиназаров М.Б., Холиков А.М., Шамшиметов Д.Ф., Усмонов Ф.М., Ражабов К.Н.....	13
АРТРОСКОПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ МЫШЦЕЛКОВ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ И РАННЯЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ У СПОРТСМЕНОВ Ирисметов М.Э., Шамшиметов Д.Ф., Холиков А.М., Усмонов Ф.М., Ражабов К.Н., Таджиназаров М.Б.	17
ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЕДИНОБОРЦЕВ ПРИ АДАПТАЦИИ К НАГРУЗКАМ Садиков А.А., Муратходжаева Л.Э., Моминов А.А.....	20
ФУТБОЛЧИ АЁЛЛАРДА НЕВРОТИК БУЗИЛИШЛАРГА ОЛИБ КЕЛУВЧИ ОМИЛЛАР Тешабаева Г.Д.....	23
ОЦЕНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКОГО ВИДА СПОРТА И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ Хасанова Л.Э., Ахмедов А.А.....	26
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	
ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ КОМПЛЕКСНЫХ РЕЖИМАХ ТЕРАПИИ Аляви А.Л., Рахимова Д.А., Тиллоева Ш.Ш., Манасова Г.М.....	29
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Кулманова М.У., Тошпулатова Л.У., Иноятова Ф.Х.....	34
ТЕРАПЕВТИК ҲАМКОРЛИК ВА УНГА ТАЪСИР ҚИЛУВЧИ ОМИЛЛАР (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ) Мавлянов И.Р., Мавлянов С.И., Бекенова Г.Т.....	41
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АВС/УЕН АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ПЕРИОД 2006-2016 ГГ Нурбоев Ф.Э., Умаров Ф.Х.....	46
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСХОДОВ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ НА ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) Нурбоев Ф.Э., Умаров Ф.Х.....	49
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАЦИОНА ПИТАНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК Отажонов И.О.....	52
ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ АСЕПТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Аллаева М.Ж., Хакимова Д.З.....	56
ҲОЗИРГИ ТАРРАҚИЁТ ДАВРИДА МАКТАБГАЧА ТАЪЛИМ ЁШИДАГИ БОЛАЛАРНИНГ АСОСИЙ ОЗУҚАВИЙ МОДДАЛАР БИЛАН ТАЪМИНЛАНИШИ ҲОЛАТИ (АДАБИЁТНИ ЎРГАНИШ) Эрматов Н.Ж., Ахмадходжаева М.М.....	59
ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	65

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кулманова М.У., Тошпулатова Л.У., Иноятова Ф.Х.

ЖИГАРНИНГ ТОКСИК ЗАРАРЛАНИШНИНГ МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМАЛРИ

Кулманова М.У., Тошпулатова Л.У., Иноятова Ф.Х.

MOLECULAR MECHANISMS OF TOXIC LIVER DAMAGE

Kulmanova M.U., Toshpulatova L.U., Inoyatova F.X.

Ташкентская медицинская академия

Мақолада жигарнинг токсик зарарланиши, ксенобиотиклар метаболизми, уларнинг жигар зарарланишининг шикл-ланишидаги ахамияти ҳамда морфологик хусиятлари ҳақида илмий матбуот келтирилган.

Калит сўзлар: токсик гепатитлар, ксенобиотиклар, гепатотоксик таъсир, антиоксидант оксидланиш, липидларнинг перекисли оксидланиши.

The article presents scientific data on toxic lesions of the liver, the metabolism of xenobiotics, their role in the formation of lesions of the liver, morphological features.

Key words: toxic hepatitis, xenobiotics, hepatotoxic effects, antioxidant oxidation, peroxidation of lipids.

В последнее время в общей структуре заболеваний большое место занимает патология гепатобилиарной системы [5]. В экономически развитых странах хронические заболевания печени и цирроз печени (ЦП) входят в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14-30 случаев на 100 тыс. населения [18]. В странах СНГ цирроз встречается у 1% населения [6]. В мире от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В, ежегодно умирают 40 млн человек [9]. В развитии цирроза, наряду с гепатотропными вирусами, большую роль играют токсические поражения печени. По данным научно-клинического отдела токсикологии РНЦЭМП, в 2002-2013 гг. с острыми отравлениями поступили 2974 ребенка, из них токсические гепатиты развились у 162 (5,4%) [14]. Это связано с высокими темпами развития химической и фармацевтической промышленности, широким внедрением их продукции во все сферы жизни человека [4].

Экзогенно-токсическое поражение печени (ТПП) объединяет большую группу заболеваний, развившихся вследствие гепатотоксического воздействия различных химических веществ и физических факторов, поступивших в организм извне. К токсическим поражениям печени относится широкая группа заболеваний, связанных с гепатотоксическим действием ксенобиотиков различного происхождения, вызывающих различной степени выраженности морфологические изменения ткани печени и связанные с ними обменные нарушения. Чаще всего этиологическими агентами являются алкоголь и его суррогаты, лекарственные препараты, продукты бытовой химии, вещества промышленного происхождения, токсины грибов, профессиональные вредности, радиация [11].

Следует отметить, что ТПП может развиваться независимо от пути проникновения токсического для печени вещества в организм человека. В зависимости от остроты воздействия фактора и его повреждающей силы на печень она может проявляться в форме массивного некроза гепатоцитов с развитием острой печеночной недостаточности либо в форме хронической интоксикации с постепенным нарастанием дегенеративных изменений в печени [13]. В острых случаях нередко происходит гибель больного, а у выживших пациентов развивается массивный некроз печени, переходящий в цирроз. При хронической интоксика-

ции ксенобиотиками симптомы ТПП нарастают постепенно. Так, алкогольный цирроз печени, который составляет 50% всех причин цирротических изменений органа, как правило, развивается на протяжении 10 лет и более [3].

Ксенобиотики – природные или синтетические соединения, не используемые в организме в качестве источников энергии или структурных компонентов тканей [7]. К этой категории веществ могут быть отнесены различные химические вещества, попадающие в организм человека, подвергающиеся биотрансформации в печени путем либо деструкции (окисление, восстановление, гидролиз), либо связывания (конъюгация). Некоторые вещества или их метаболиты, образующиеся в процессе биотрансформации, могут быть гепатотоксичными и вызывать поражения печени. Понятие о гепатотоксичности включает истинную токсичность химического агента, которая зависит от дозы и воспроизводится в эксперименте, и идиосинкразию, которая является индивидуальной реакцией и может быть обусловлена различными механизмами, в том числе иммуноаллергическим [13]. Токсикокинетические и токсикодинамические параметры включают особенности кинетических параметров, его регуляцию в крови, связывание с белками, клиренс токсиканта и т.д. [3]. Особенности изменения токсикокинетических параметров определяют динамику данных веществ в организме, время их действия, токсические проявления, кумуляцию тех или иных соединений в различных органах и системах и т.д. Морфогистологические изменения при воздействии токсикантов определяют структурные параметры резистентности организма к ним [1].

Печень является одним из самых крупных органов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков и токсических лекарственных веществ. Примерно 2/3 из них при поступлении в организм метаболизируется печенью. Инактивация токсического действия ксенобиотиков является ферментативным процессом, т.е. химические изменения в организме происходят вследствие взаимодействия токсического вещества с различными ферментами, участвующими в процессе биотрансформации [7]. Метаболические механизмы обезвреживания токсических метаболитов включают три основных процесса (рис. 1) [16]:

- при действии цитохром Р-450-зависимых микросомальных монооксигеназ, связанных с фосфолипидами

мембран эндоплазматического ретикулума, липофильные ксенобиотики прекращаются в гидрофильные реакционно-способные метаболиты;

- гидрофильные метаболиты, образовавшиеся в первой фазе биотрансформации, вступают в реакцию конъюгации с образованием нетоксичных продуктов, которые легко выводятся из организма;

- антирадикальную и антиперекисную защиту от повреждающего действия свободных радикалов и перекисных соединений, образующихся при метаболизме ксенобиотиков.

Биотрансформация липофильных соединений происходит под влиянием монооксигеназных систем (МОС) гладкого эндоплазматического ретикулума. Метаболизм водорастворимых веществ осуществляется под воздействием ферментов, локализованных в цитозоле, митохондриях, перокси- и лизосомах. В состав микросомальных ферментов, наряду с МОС, входят эстеразы (глюкозо-6-фосфатаза и др.), ферменты синтеза белков, липидов, фосфолипидов, гликопротеидов, желчных кислот, ферментов, катализирующих реакции конъюгации. Существенную роль в процессе детоксикации играют оксидаза, имеющая смешанные функции, и ферменты, осуществляющие конъюгацию. Оксидаза, участвуя в метаболизме липотропных веществ, способствует образованию метаболитов, легко вступающих в реакции конъюгации с образованием малотоксичных соединений, которые выводятся из организма с мочой, желчью и калом. Оксидаза со смешанными функциями – это полиферментный комплекс, локализованный на гладком эндоплазматическом ретикулуме и связанный с цитохромом P450. Белок цитохрома P450 синтезируется на рибосомах шероховатых мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. В меньших количествах цитохром P450 содержится в эндоплазматической сети эпителиальных клеток трахеобронхиального дерева, микросомальной фракции слизистой оболочки тонкой кишки и др. Являясь важным компонентом микросомальной МОС, цитохром P450 участвует в метаболизме липотропных токсических веществ [7].

В ходе первой фазы – окислительно-восстановительного или гидролитического превращения – молекула вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает ее реакционноспособной и более растворимой в воде. Это достигается путем окисления или (значительно реже) восстановления молекул с помощью оксидоредуктаз, либо путем их гидролиза эстеразами и амидазами. Центральное звено системы – цитохром P450, представляющий собой гемсодержащий белок. При взаимодействии с оксидом углерода восстановленный цитохром образует карбонильный комплекс, характеризующийся полосой поглощения 450 нм, что и определило название фермента. В процессе функционирования цитохром P450-зависимые монооксигеназы обеспечивают активацию молекулярного кислорода. Вещество, подвергающееся биотрансформации (R):

- на 1-й стадии взаимодействует с окисленной формой цитохрома P450 (Fe^{3+}) с образованием фермент-субстратного комплекса ($R-Fe^{3+}$);

- на 2-й стадии фермент-субстратный комплекс восстанавливается ($R-Fe^{2+}$) электроном, поступающим из НАДФН-зависимой цепи переноса при участии НАДФН-цитохром-P450-редуктазы и, возможно, цитохрома b5;

- 3-я стадия характеризуется взаимодействием восстановленного фермент-субстратного комплекса с кислородом, в результате чего образуется оксикомплекс $R-(FeO_2)^{2+}$, присоединение кислорода осуществляется с большой скоростью;

- на 4-й стадии тройной комплекс фермент-субстрат-кислород $R-(FeO_2)^{2+}$ восстанавливается вторым электроном, который, по-видимому, поступает из НАДФН-зависимой цепи переноса, включающей НАДФН-цитохром-b5-редуктазу, НАДФН и, возможно, цитохром b5;

- 5-я стадия характеризуется внутримолекулярными превращениями восстановленного тройного комплекса фермент-субстрат-кислород $R-(FeO_2)^{1+}$ (пероксикомплекс) и его распадом с освобождением воды и гидроксированного субстрата. При этом цитохром P450 переходит в исходную форму, готовую к взаимодействию со следующей молекулой субстрата.

Функционирование микросомальных монооксигеназ сопровождается не только образованием реактивных метаболитов, вступающих в реакции конъюгации, но и генерацией продуктов неполного восстановления кислорода [10]. Активные формы кислорода способны инициировать реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), вследствие чего образуются различные перекиси жирных кислот ($ROOH$) и нарушается проницаемость биологических мембран. Компенсация подобных эффектов осуществляется системой антирадикальной и антиперекисной защиты. К ферментным антирадикальной и антиперекисной защиты относятся супероксиддисмутаза ($СОД$), каталаза ($КАТ$), глутатионпероксидаза ($ГПО$) и связанные с ней энзимы, регулирующие уровень глутатиона.

Значительную роль в процессе детоксикации играют реакции конъюгации, которые протекают преимущественно в печени, хотя могут осуществляться и в других органах: почках, кишечнике, мозге, поджелудочной железе, плаценте и др. [7]. В фазе II биотрансформации ксенобиотиков проходят синтетические процессы конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами (глутатион, цистеин, глюкуроновая кислота, сульфат, метильные группы S-аденозилметионина, ацетил-коэнзим А и др.), в результате чего образуются полярные соединения, которые выводятся из организма с помощью специальных механизмов экскреции. В ходе превращений липофильный ксенобиотик становится гидрофильным продуктом, что обуславливает возможность его быстрой экскреции [20].

Ферменты фазы II (глутатион-S-трансфераза (GST), UDP-глюкуронозилтрансфераза ($УДФГТК$), сульфотрансфераза, N-ацетилтрансфераза, метилтрансферазы и др.) могут метаболизировать сам ксенобиотик или его метаболиты, продуцируемые во время фазы I. Роль этих ферментов заключается в переносе гидрофильной группы, что делает метаболиты фазы I водорастворимыми, способными удаляться почками с мочой. Следствием химической модификации молекулы ксенобиотика могут стать: ослабление токсичности; усиление токсичности; изменение характера токсического действия; инициация токсического процесса. Продукты I фазы метаболизма поступают в общий кровоток и могут оказывать действие на органы и системы. Печень выделяет в кровь и продукты II фазы метаболизма. Из крови продукты превращения могут захватываться почками, легкими и другими органами, а также повторно печенью для экскреции с желчью. Выводимые с желчью метаболиты поступают в кишечник, где частично реабсорбируются и повторно поступают в печень (цикл кишечниально-печеночной рециркуляции). Кроме печени, в метаболизме ксенобиотиков принимают участие и другие органы. Почки и легкие содержат энзимы фаз I и II метаболизма. Особенно велика роль почек, поскольку в этом органе имеется специфическая система захвата и катаболизма продуктов конъюгации, образующихся в печени. Активность других органов (кишечник, селезенка, мы-

шечная ткань, плацента, мозг, кровь) значительно ниже, однако наличие энзимов, катализирующих процессы биотрансформации при отравлении токсифицирующимися

ксенобиотиками, имеет ключевое значение в развитии патологических процессов в этих органах [7].

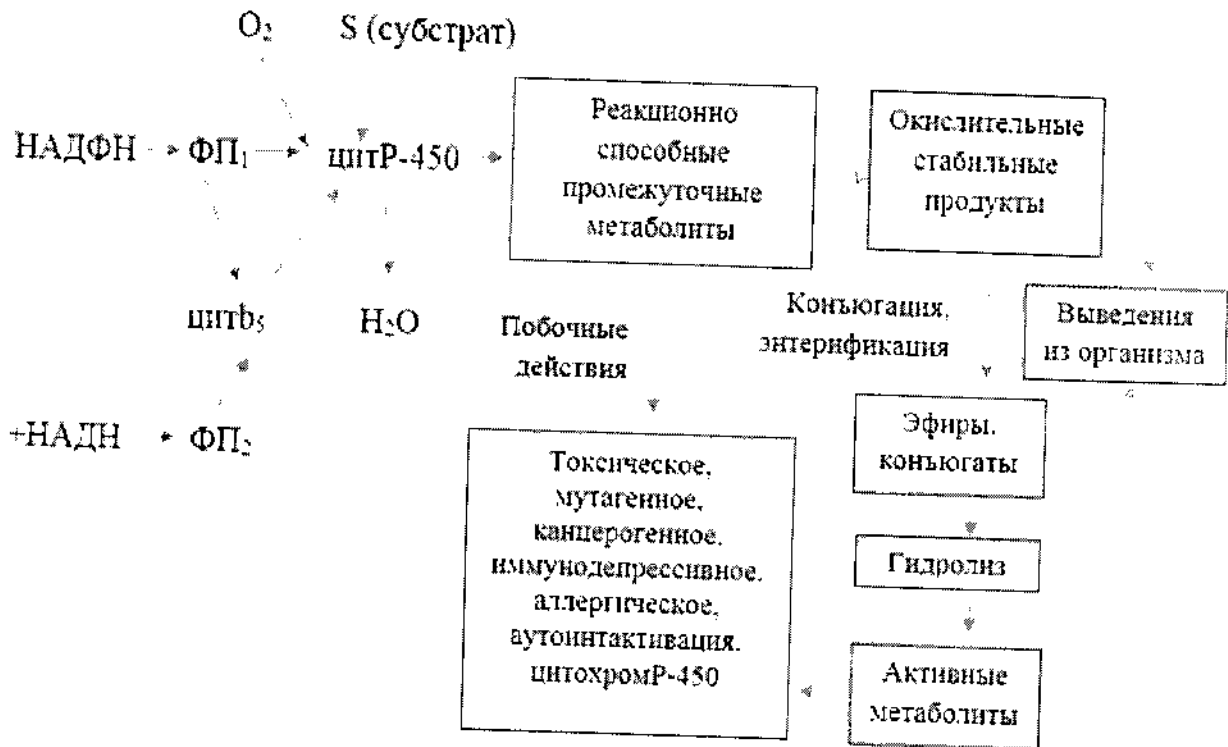


Рис. 1. Схема реакций метаболизма ксенобиотиков (Лопухин Ю.М. и др., 1984).

Состояние обезвреживающей функции печени зависит от уровня в ней АТФ, гликогена, кислорода, уровня артериального давления, ацидоза и др. На процесс накопления в печени АТФ и гликогена влияют некоторые гормоны (глюкокортикоиды, инсулин и др.). Нарушения функции печени, связанные с перенесенными ранее заболеваниями, снижают скорость биотрансформации ксенобиотиков в печени. Ксенобиотики, в том числе некоторые лекарственные препараты, представляют значительную опасность для детей с генетическими энзимопатиями, в основе которых лежит наследственная недостаточность ферментов, участвующих в метаболизме одного или нескольких ксенобиотиков. Из-за недостаточной активности или отсутствия биотрансформирующих ферментов (УДФГК, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), ацетилтрансферазы, метгемоглобинредуктазы и др.), поступающие в организм лекарства могут вызвать тяжелое отравление [2]. Генетически обусловленная недостаточность ацетилтрансферазы, участвующей в биотрансформации посредством ацетилирования ряда лекарств (парацетамола, сульфадимезина, апрессина, диафенилсульфона), может привести к тяжелой интоксикации [7].

При отравлении в этом случае сульфаниламидными препаратами возникают тошнота, рвота, слабость, метгемоглобинемия, цианоз, возбуждение, сопорозное состояние, желтуха, агранулоцитоз, острая почечная недостаточность. Врожденная недостаточность каталазы, участвующей в метаболизме перекиси водорода, вызывает развитие токсических реакций у новорожденных и грудных детей по типу алкогольной интоксикации [21].

Существенную роль в метаболизме лекарственных средств играет Г-6-ФДГ, участвующая в расщеплении глюкозы в эритроцитах. При ее недостаточности усиливается гемолитическое действие ряда поступивших в

организм препаратов (примахина, стрептоцида, салазо-сульфапиридина, сульфамиридазина, фенацетина, викасола) [7]. Может развиваться тяжелый гемолитический криз. Недостаточность ГР характеризуется повышенной чувствительностью организма к перечисленным выше лекарствам, которые могут вызвать гемолиз эритроцитов, анемию, тромбоцито- и панцитопению, гипербилирубинемию, гепатоспленомегалию [8].

Врожденная недостаточность метгемоглобинредуктазы способствует накоплению в крови метгемоглобина в случае приема им некоторых медикаментов (фенацетина, сульфаниламидных препаратов, левомецетина, натрия парааминосалицилата, фурадонина, примахина и др.), клинически проявляющиеся синюшностью, одышкой, тахикардией [7]. Некоторые ксенобиотики и лекарственные вещества замедляют процесс метаболизма в организме посредством ковалентного связывания или даже разрушения инактивирующих ферментов.

Большинство лекарственных препаратов повышают интенсивность метаболических процессов в организме посредством активации ферментов микросомальных монооксигеназ (ферменто-индукторов) [18]. К ним относятся снотворные средства барбитурового ряда (фенобарбитал, хлоралгидрат и др.), психотропные (аминазин, мепротан), противосудорожные (дифенин, гексамидин, триметин), антигистаминные (димедрол, дименгидрилат); анальгетики (бутадиион), некоторые эфирные масла (ментол). Лекарства - ферменто-индукторы, принятые одновременно с другими препаратами, заметно ускоряют инактивацию последних, уменьшая их концентрацию в крови, сокращая и ослабляя эффект их действия [7].

В частности, отравление парацетамолом, которое наиболее часто распространено у детей среднего и старшего возраста в связи с широким использованием препарата

(рис. 2). 94% принятой дозы трансформируется в гепатоците в неактивные соединения путем глюкуроновой и сульфатной конъюгации, 4% – в гепатоцитах микросомальными оксидазами цитохрома P450 в промежуточный высокоактивный потенциально гепатотоксичный метаболит N-ацетил-p-бензохинонимин, вторично конъюгируемый с восстановленным глутатионом, с образованием неактивных дериватов меркаптурина, выделяемых с мочой. При относительном

или абсолютном дефиците глутатиона возникает некроз гепатоцитов. Из вышеизложенного следует, что система глюкуроно- и сульфоконъюгирования быстро насыщается. Система детоксикации микросомальных оксидаз цитохрома P450 оказывается очень загруженной. Это очень быстро истощает запасы глутатиона. Промежуточный метаболит накапливается, связывается с цитоплазматическими белками, вызывая некроз гепатоцита [13].

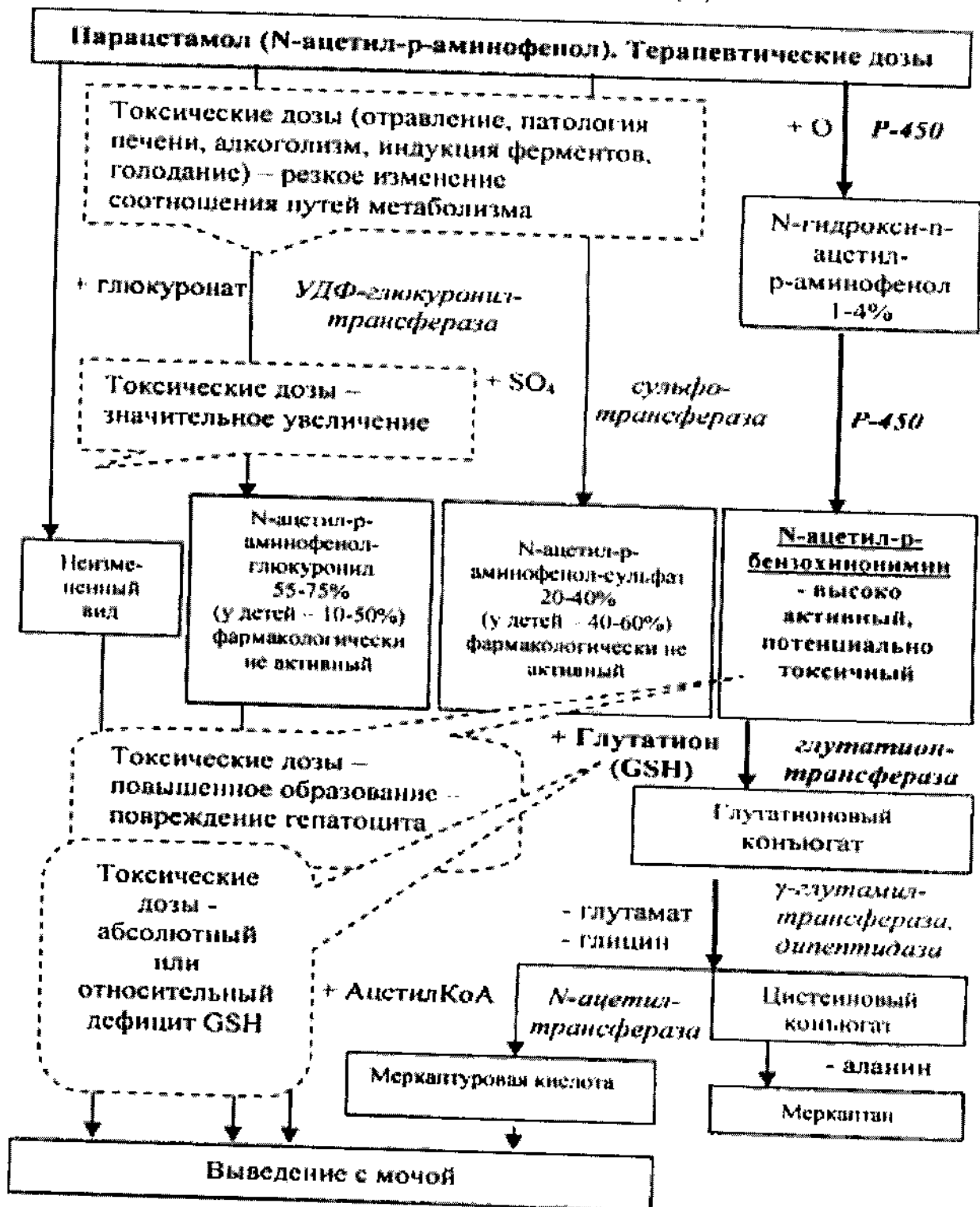


Рис. 2. Схема метаболизма парацетамола в организме [6].

Рассмотрим пример токсического повреждения печени при отравлении четыреххлористым углеродом (CCl₄). Моделируемые с использованием CCl₄ экспериментальные поражения печени по биохимическим изменениям и морфологическим характеристикам достаточно близки к острым поражениям печени различной этиологии у человека.

В механизме действия CCl₄ на мембраны гепатоцитов одним из ведущих моментов является активация процессов ПОЛ. В этой связи изучение биологических эффектов

CCl₄ используется в исследованиях молекулярной патологии клеточных мембран [14], что имеет общебиологическое значение. При метаболизме CCl₄ в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов под действием ферментов системы микросомального окисления, в том числе цитохрома P450, образуются свободные радикалы, окисляющие микросомальные липиды, что и обуславливает гепатотоксический эффект CCl₄ (рис. 3) [9].

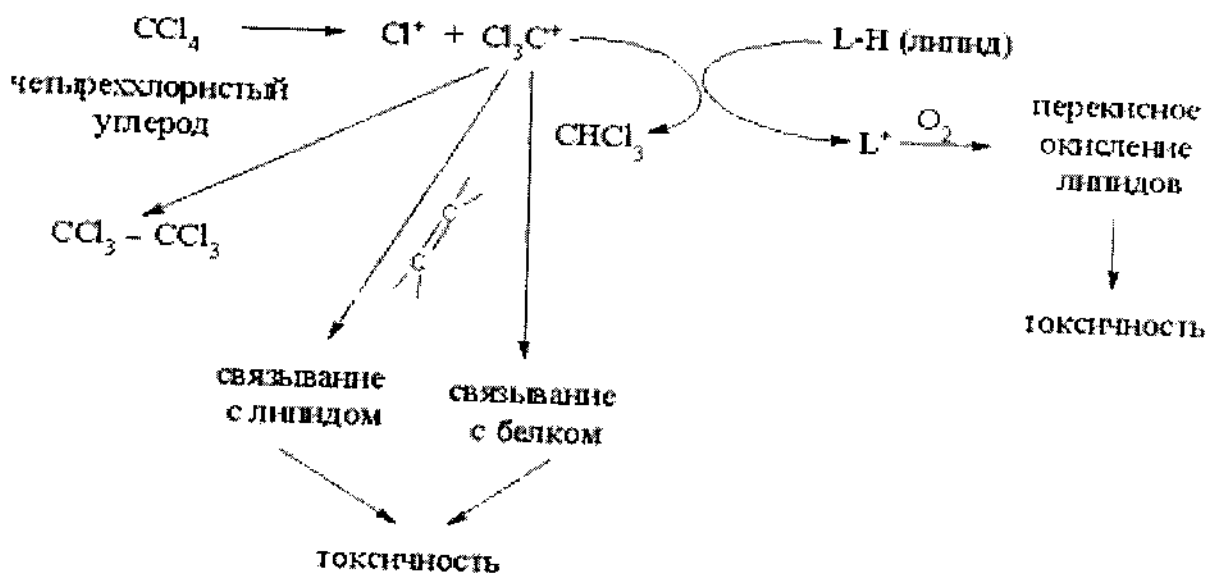


Рис. 3. Механизм токсического действия тетрахлолметана.

Некроз гепатоцитов при отравлении CCl₄ происходит вследствие нарушения ферментных систем эндоплазматического ретикулума. В других случаях дистрофические изменения гепатоцитов при воздействии CCl₄, аллилового спирта связаны с усилением перекисления ненасыщенных жирных кислот мембранных липидов [13]. Инициация цепной реакции ПОЛ свободными радикалами приводит к структурной и функциональной перестройке биологических мембран компонентов гепатоцитов, повышению их проницаемости для ионов с последующим разобщением окислительных цепей, повреждением ферментативных систем клетки. Активация процесса ПОЛ гепатоцитов приводит к разрушению мембран митохондрий, лизосом, микросом, высвобождению активных форм энзимов, распаду белков с последующей гибелью клетки. CCl₄ является системным ядом и, помимо гепатотоксического действия, вызывает функциональные изменения в лейтрофильных лейкоцитах [12].

При интоксикации CCl₄ выявлено изменение активности миелопероксидазы и кислой фосфатазы в нейтрофилах. Поскольку кислая фосфатаза, которая локализуется в лизосомах, является одним из главных компонентов мощной бактерицидной системы нейтрофилов, ее активность характеризует состояние процесса фагоцитоза. При интоксикации CCl₄ снижается активность миелопероксидазы, что связывают с истощением ресурсов этого фермента при дегрануляции лизосом в процессе фагоцитоза [7]. Одновременно при воздействии на организм CCl₄ возрастает активность кислой фосфатазы, что свидетельствует о стимулирующем влиянии токсина на функциональное состояние нейтрофилов [12].

Воздействие многих ксенобиотиков, не сопровождающееся нарушением функции и заболеванием печени, может вызывать адаптационные изменения органа, среди

которых наиболее известны гиперплазия гладкой цитоплазматической сети, «волнение ядер», проявляющиеся выраженными различиями в размере ядер, гепатоциты с двумя или более ядрами, иногда гигантские ядра [17]. Возможно увеличение в гепатоцитах количества липофусциновых зерен, соответствующих вторичным лизосомам, а также появление пигментных гранул гемосидерина и скопления меди.

Ксенобиотики, вызывающие поражение печени, подразделяются на истинные (облигатные) и идиосинкратические (повреждающие печень лишь у чувствительных индивидов) [17]. Идиосинкратические повреждения печени могут сопровождаться лихорадкой, крапивницей, лимфаденопатией, эозинофилией, лимфоцитозом. При воздействии облигатных гепатотоксикантов поражение печени, степень которого зависит от величины принятой дозы, наступает у значительного числа лиц (для лекарственных средств более 1%), [7]. Между поступлением токсического агента и повреждением печени проходит относительно короткий период. Для гепатотоксичной идиосинкразии характерно поражение печени лишь у небольшой части лиц, невозможность воспроизведения поражения печени у экспериментальных животных, степень поражения не зависит от дозы гепатотоксина, между воздействием и развитием поражения печени в большинстве случаев проходит продолжительное время, в случае повторного воздействия наблюдается повышенная реакция, нередко проявления аллергии (крапивница, лихорадка, эозинофилия и др.) [1].

Среди облигатных гепатотоксикантов выделяют вещества или их метаболиты прямого повреждающего (цитотоксического) действия на гепатоциты и их органеллы и опосредованного действия [1]. Идиосинкратические гепатотоксиканты подразделяют на вещества, оказываю-

щие повреждающее действие в результате сенсибилизации (аллергии), и на основе индивидуально измененного метаболизма. В гепатотоксическом действии, связанном с повреждающими эффектами макромолекул и других метаболитов, являющихся мощными алкилирующими, арилирующими или ацетилирующими агентами, ассоциируется несколько механизмов: образование ковалентных связей активных метаболитов с белками мембран гепатоцитов, сопровождающееся денатурацией этих белков; деградация мембранных липидов вследствие генерации активных форм кислорода, активации свободнорадикального окисления липидов, приводящая к повреждению мембран гепатоцитов; нарушение кальциевого гомеостаза, активирующее цитолитические ферменты; образование нековалентных связей с субстратом; нарушение пуллейного обмена в ядрах клеток; дезагрегация рибосом и эндоплазматического ретикулума; повреждение механизмов биоэнергетики (разобщение окислительного фосфорилирования); блок или задержка выделения из гепатоцитов естественных метаболитов [17].

Опосредованное гепатотоксическое действие проявляется при первичном поражении других органов и систем (почки и др.) и накоплении эндотоксинов, оказывающих повреждающее действие на гепатоцит [7]. Наименее изученным механизмом гепатотоксичности является стимуляция аутоиммунных процессов [10]. Метаболит может являться гаптенем для белков печени и вызвать иммунное повреждение. Индукция мембранных ферментов, в частности, цитохрома P450, может привести к образованию аутоантител и повреждению гепатоцита. Возможно, появление антител к поврежденным токсическим агентом органеллам клетки (микросомам) [7].

Выделяют острые, подострые и хронические токсические поражения печени, отличающиеся по преобладающему характеру морфологических изменений в органе. Патологические изменения в печени, развивающиеся под действием химических агентов, относят к одному из двух типов: цитотоксические (проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом) и холестатические (нарушения секреции желчи и желчевыведения, усиление проницаемости стенки желчевыводящих каналов, дисфункция микроворсинков эпителия желчных ходов) [7].

Патологические изменения в печени, развивающиеся под действием химических агентов, относят к одному из двух типов: цитотоксические (проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом) и холестатические (нарушения секреции желчи и желчевыведения, усиление проницаемости стенки желчевыводящих каналов, дисфункция микроворсинков эпителия желчных ходов). Главными типами острого цитотоксического поражения печени являются дистрофические изменения, некроз и стеатоз, которые могут встречаться в самых различных комбинациях и вызывать сопутствующие воспалительные реакции. Дистрофические изменения могут проявляться в диффузной форме и распространяться на всю дольку или только на отдельные зоны [18]. Нередко происходит развитие белковой дистрофии (зернистой, гиалиново-капельной, гидропической), в основе которой лежит нарушение обмена цитоплазматических белков. Некроз гепатоцитов, вызванный воздействием ксенобиотиков, обычно коагуляционный, но локализации он может быть уницеллюлярным и фокальным, зональным, диффузным и массивным [7]. Истинные гепатотоксины вызывают обычно зональный некроз, гепатотоксины идиосинкразии – диффузный, а в тяжелых случаях – массивный некроз печени [6]. Наиболее часто развивается центролобулярный некроз, при котором отмечается самая высокая концентрация ферментов, метаболизирующих

ксенобиотиков, а парциальное давление кислорода в крови синусоида минимальное.

Другой формой патологических изменений в печени является холестаза. К числу холестатических гепатотоксинов относят эритромицин, органические соединения мышьяка, этанол, рифампин, α -нафтилизонанат и др. [15]. Холестаза по этиологическому принципу подразделяют на внутривнутрипеченочный и внепеченочный. Внутривнутрипеченочный холестаза, в зависимости от уровня повреждения, может быть классифицирован на внутривнутрипеченочный (гепатоцеллюлярный, гепатоканаликулярный) и междольковый (протоковый).

Внутрипеченочный холестаза вызывается недостаточной секрецией желчи клетками печени и желчными канальцами из-за повреждений клеточных органелл. Междольковый холестаза связан с деструкцией и сокращением числа малых междольковых протоков – дуктул, дукт. Холестатические гепатотоксиканты, повреждая желчные ходы, избирательно нарушают механизмы экскреции желчи и угнетают захват гепатоцитами из плазмы крови веществ, подлежащих выведению.

В патогенезе внутривнутрипеченочного холестазы важную роль играет нарушение функций базолатеральной, синусоидальной и каналикулярной мембран. Снижается текучесть синусоидальных плазматических мембран. Ингибируется активность Na^+ , K^+ -АТФ-аз [18]. Избыточная концентрация желчи в гепатоцитах приводит к печеночным и системным нарушениям, при этом важнейшая роль принадлежит повреждающему действию как токсичных, так и повышенному уровню нормальных желчных кислот, которые вызывают повреждение мембран гепатоцитов, митохондрий, блокаду синтеза АТФ, накопление цитозольного кальция, а также свободных радикалов [16].

Некоторые гепатотоксиканты вызывают смешанную форму цитотоксического и холестатического поражения печени, при этом один из компонентов может преобладать. Различные формы некроза гепатоцитов и холестазы сопровождаются умеренной воспалительной реакцией, с присутствием в инфильтрате моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов [18]. Нередкой формой острой воспалительной реакции на воздействие токсического агента является образование гранулем (аллопуринол, карбамазепин, изониазид и др.) [19].

Подострые токсические поражения печени известны в форме подострого некроза печени (сливающийся некроз паренхимы от центральных вен к портальным трактам или мостовидный некроз) и веноокклюзивной болезни (синдром Бадда – Киари), к которой близко примыкает пелиоз печени (появление наполненных кровью кист размером от 1 мм до 4 см) [18]. Хронические токсические поражения печени могут развиваться как следствие острого поражения печени гепатотоксическими агентами, однако наиболее часто – при продолжительном или повторном воздействии повреждающих факторов. Главными формами хронических поражений являются хронический активный гепатит, хронический холестаза, фиброз и цирроз [3].

Канцерогенез наблюдается при действии целого ряда природных и промышленных гепатотоксикантов, выступающих в роли инициаторов опухолевого роста, вызывая структурные повреждения молекул ДНК [18]. Среди опухолевых заболеваний печени, вызванных воздействием ксенобиотиков, находили фокальную нодулярную гиперплазию и аденомы печени, гепатоцеллюлярный рак и ангиосаркому. Все перечисленные этиологические факторы, патогенетические механизмы и морфологические формы обуславливают токсическое повреждение печени [7].

Таким образом, медикаментозные и токсические поражения печени представляют серьезную проблему ме-

дицинской науки и практики в связи с многообразием этиологических факторов повреждения печеночного метаболизма, различными механизмами нарушения функции печени, в том числе генетически обусловленными возрастными, зависящими от дозы гепатотропных токсинов и медикаментов, с разнообразными клиническими проявлениями, имитирующими различные острые и хронические заболевания печени, принимающие иногда фульминантные формы течения, требующие проведения экстренных лечебных мероприятий.

Литература

1. Абдуллаев Н.Х., Камиров Х.Я., Печень при интоксикации гепатотропными ядами. – Ташкент, 1989. – 180 с.
2. Абдуллина Л.Р., Сафуанова Г.Ш., Никуличева В.И. и др. Динамика клинко-гематологических показателей обмена железа и свободнорадикального окисления липидов у больных железодефицитной анемией на фоне комплексного лечения // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – №8. – С. 41-43.
3. Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути его фармакологической коррекции // Мед. совет. – 2013. – №6. – С. 45-51.
4. Бабак О.Я. Медикаментозные токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции // Здоровье Украины. – 2009. – №1. – С. 26-34.
5. Болдогуев В.М. Адаптогенное действие растительного средства «Адаптофит-28»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2011. – 22 с.
6. Зобнин Ю.В. Отравление парацетамолом: клиника, диагностика, лечение. – Иркутск: Оттиск, 2002. – 36 с.
7. Зобнин Ю.В., Токсическое повреждение печени у детей // Сибирский мед. журн. – 2017. – №4. – С. 37-53.
8. Ипатов М.Г., Мухина Ю.Г., Валиев Т.Т. и др. Лекарственные и токсические поражения печени у детей // Доктор Рух. – 2014. – №2. – С. 44-51.
9. Климов В.А. Цирроз печени: Справочник врача общ. практ. – М., 2017.
10. Колесникова Л.Н., Мадаева И.М., Семёнова Н.В. и др. Оценка системы «Перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин с нарушениями сна в перименопаузальном периоде // Вестн. РАМН. – 2014. – №11-12.
11. Лужников Е.А., Суходолова Г.И. Клиническая токсикология: Учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Мед. информ. агентство, 2008. – 576 с.
12. Микаелян Н.П., Гурина А.Е., Микаелян А.В., Новикова С.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы и клиническая характеристика детей, родившихся у родителей, больных сахарным диабетом 1-го типа // Рос. мед. журн. – 2013. – №5. – С. 33.

13. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство. — 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 253-259.

14. Сабирова Д.М., Стопницкий А.А., Акалаев Р.Н. и др. Токсический гепатит при острых экзогенных отравлениях у детей // Вестн. экстрен. медицины. – 2014. – №2. – С. 191.

15. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // Рос. мед. журн. – 2003. – Т. 5, №2. – С. 32-38.

16. Саприл А.Н. Детоксикация ксенобиотиков в организме // Итоги науки и техники // Сер. общ. пробл. физ.-хим. биол. – 1991. – Т. 22. – С. 31-122.

17. Тиунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты // Вестн. АМН СССР. – 1991. – №1. – С. 8-12.

18. Яковенко А.В. Цирроз печени, клинко-патогенетические аспекты // Фарматека. – 2012. – №13 (246). – С. 32-36.

19. Eidi A., Mortazavi P., Bazargan M., Zairinghalam J. Hepatoprotective activity of cinnamonethanolic extract against CCl4-induced liver injury in rats // Exclij. – 2012. – Vol. 11. – P. 495-507.

20. Kasote D.M., Katyare S.S., Hegd M.V., Bae H. Significance of Antioxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications // Int. J. Biol. Sci. – 2015. – Vol. 11, №8. – P. 982-991.

21. Kintz P. Traité de toxicologie médico-judiciaire. – Issay les Moulineaux. – Elsevier Masson, 2012. – 767 p.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кулманова М.У., Гошпулагова Л.У., Иноятова Ф.Х.

Проанализированы данные литературы о токсических поражениях печени, метаболизме ксенобиотиков и их роли в формировании поражений печени. Сделан вывод, что медикаментозные и токсические поражения печени представляют серьезную проблему медицинской науки и практики в связи с многообразием этиологических факторов повреждения печеночного метаболизма, различными механизмами нарушения функции печени, в том числе генетически обусловленными возрастными, зависящими от дозы гепатотропных токсинов и медикаментов, с разнообразными клиническими проявлениями, имитирующими различные острые и хронические заболевания печени, принимающие иногда фульминантные формы течения, требующие проведения экстренных лечебных мероприятий.

Ключевые слова: ксенобиотики, токсический гепатит, антиоксидантное окисление, перекисное окисление липидов.

