


БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE**KHUDAYBERDIEV Khujamurat Isoqovich**
Tashkent Medical Academy**PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE CYTOLYTIC SYNDROME IN ACUTE HEPATITIS INDUCED BY ISONIAZID**

For citation: Khudayberdiev Kh. Isoqovich. Pharmacological correction of the cytolytic syndrome in acute hepatitis induced by isoniazid. //Journal of Biomedicine and Practice 2022, vol. 7, issue 6, pp.

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.0000000>

ANNOTATION

In the experiments on thirty rats, the comparative hepatoprotective activity of lesbochol, celagrip, concern and legal was studied in case of liver damage by the anti-tuberculosis drug (ATD) – isoniazid. The effectiveness of the studied preparations (lesbochol, celagrip and concern) in the elimination of the cytolytic syndrome was established. In terms of the effect on the values of biochemical parameters reflecting the level of the cytolytic syndrome, the best effect was noted when using celagrip than lesbochol or concern.

Keywords: toxic liver damage, anti-tuberculosis drugs, lesbokhol, celagrip, convaren

ХУДАЙБЕРДИЕВ Хужамурат Исокович
Ташкентская медицинская академия

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРОМ ГЕПАТИТЕ ИНДУЦИРОВАННОГО ИЗОНИАЗИДОМ**АННОТАЦИЯ**

В эксперименте на тридцати крысах изучена сравнительная гепатопротекторная активность лесбохола, целagriпа, конварена и легалона при поражении печени противотуберкулёзным препаратом (ПТП) – изониазидом. Установлена эффективность исследуемых препаратов (лесбохола, целagriпа и конварена) в устранении цитолитического синдрома. По влиянию на величины биохимических показателей, отражающих уровень цитолитического синдрома наилучший эффект отмечен при использовании целagriпа, чем лесбохола или конварена.

Ключевые слова: токсическое повреждение печени, противотуберкулёзные препараты, лесбохол, целagriп, конварен.

KHUDAYBERDIEV Khujamurat Isoqovich
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi

IZONIAZID TA'SIRIDA KELIB CHIQQAN O'TKIR GEPATITDA SITOLITIK SINDROMNI FARMAKOLOGIK TUZATISH

ANNOTASIYA

30 dona oq, erkak kalamush ustida o'tkazilgan tajribalarda, silga qarshi preparat (SQP) - izoniazid bilan jigar shikastlanganda lesboxol, selagrip, konvaren va legalonning qiyosiy gepatoprotektiv faolligi o'rganildi. Sitolitik sindromni bartaraf etishda tekshirilayotgan dorilarning (lesboxol, selagripa va konvaren) samaradorligi aniqlandi. Sitolitik sindrom darajasini aks ettiruvchi biokimyoviy parametrlarning qiymatiga ta'siriga ko'ra, eng yaxshi ta'sir lesboxol yoki konvarenga qaraganda selagripdan foydalanganda kuzatilgan.

Kalit so'zlar: jigaming toksik shikastlanishi, silga qarshi dorilar, lesboxol, selagrip, konvaren.

Введение

Хронические заболевания гепатобилиарной системы входит в число основных причин летальных исходов в экономически развитых странах. Ежегодно в мире от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы умирает около 40 млн. человек [1].

Гепатотоксическим эффектом кроме вирусов обладает также некоторые продукты бытовой химии, пестициды, алкоголь, вещества промышленного происхождения, ряд лекарственных препаратов [2].

Количества потребляемых лекарственных препаратов среди населения, появление нового поколения лекарств с высокой фармакологической активностью, нерациональные использования лекарственных средств, врачебные ошибки, применение фальсификатов лекарств, в конечном итоге приводят к повреждению печени, поскольку детоксицирующая функция печени является основным в биотрансформации ксенобиотиков. Примерно 10-28% нежелательных реакций организма при применении лекарственных средств приводит к различному поражению печени, вплоть до фульминантной печеночной недостаточности [3].

В настоящее время существенно увеличилось значение лекарственного поражения печени. Данной проблемой сталкиваются врачи всех направлений, причем своевременная диагностика и лечение представляют значительные сложности [4].

Отмечается, что применение легалона (эталонный гепатопротектор) не всегда позволяет добиться хорошего клинического эффекта. Уменьшение проницаемости мембран клеток при использовании силимарина связано со стимуляцией синтеза белка и фосфолипидов, что приводит к стабилизации мембран клеток. В результате предотвращается потеря компонентов клетки, в т. ч. внутриклеточных ферментов – трансаминаз, что клинически проявляется снижением цитолитического синдрома. Также, силимарин защищает клетку от гепатотоксических веществ, в частности от яда бледной поганки. Однако, низкая биодоступность силимарина при приеме внутрь, возможность усиления синдрома холестаза, доказанная эффективность только при внутривенном введении при вирусном гепатите С можно отнести к недостаткам препаратов данной группы [5,6,7]. Поэтому разработка новых, эффективных лекарственных средств для лечения лекарственных поражений печени или сравнительная оценка известных препаратов представляются актуальной проблемой фармакологии.

Целью настоящей работы явилось экспериментальное исследование целлагрипа, лесбохола, конварена и легалона на течение цитолитического синдрома при лекарственном поражении печени.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен в отделе фармако-токсикологических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии на 30 белых беспородных крысах-самцах.

До начала исследования животные содержались в 10-дневном карантине. В это время проведён осмотр крыс, зарегистрирована массу тела, поведение и общее состояние животных. Основные показатели критерии включения животных в исследование: *вес* — не менее 180—200 г; *шерстяной покров* — гладкий, блестящий; *поведение и общее состояние* — активная

динамика движения и потребления кормов. До исследования крыс, совпадающих критериям опыта вывели на группы с помощью метода рандомизации.

Экспериментальную модель патологии печени создавали по методике Г.Н. Можожкина [8] путем введения противотуберкулёзного препарата (ПТП) изониазида: — 70 мг/кг, в желудок с помощью катетера в течение 6 дней.

В эксперименте были сформировано 6 групп животных:

1-я группа — интактные крысы (n=6);

2-я группа — контрольная группа (n=6), животные которой получали дистиллированную воду;

3-я группа — крысы, получавшие лесбохол в дозе 25 мг/кг (n=6);

4-я группа — крысы, получавшие целagriп в дозе 25 мг/кг, (n=6);

5-я группа — крысы, получавшие конварен в дозе 50 мг/кг, (n=6).

6-я группа — крысы, получавшие легалон в дозе 100 мг/кг, (n=6).

Исследуемые препараты применяли внутривентрикулярно после 6-ти дневного введения противотуберкулёзного препарата — изониазид. Контрольные животные получали дистиллированную воду в аналогичном объёме. Вышеуказанные исследуемые препараты вводили один раз в сутки, в течении шести дней.

Животные выведены из опыта путем одномоментной декапитации и взяты кровь для биохимического исследования.

В комплекс биохимических исследований входило определение маркёров разрушения гепатоцитов (по активности ферментов аланин-аминотрансферазы (АЛТ, в МЕ/л) и аспартатаминотрансферазы (АСТ, в МЕ/л).

Биохимические исследования крови проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Mindray (China, 2014 г.), с использованием набора реактивов компании Human (Германия) и Cypress diagnostics (Бельгия).

Экспериментальные исследования проведены согласно с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также порядками, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных исследований или в иных научных целях (ETS №123), Страсбург, 18.03.1986 г. Исследования проведены при комнатной температуре 20-24°C.

Для устранения различий в полученных данных обусловленных разной массой тела животных, полученные результаты пересчитывали на 100 г массы тела крыс и подвергали обработке методом вариационной статистики с использованием парного критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа посредством стандартного пакета компьютерных программ BIOSTAT 2009 с оценкой значимости показателей ($M \pm m$). Различия в исследуемых группах считались достоверными при уровне значимости 95% $p < 0,05$, в случае $0,05 < p < 0,10$ отличия оценивали как тенденцию.

Результаты и их обсуждение

Выбор изониазида в качестве препарата для исследования был обусловлен тем, что он относится к I ряду препаратов лечения туберкулеза, а также данные, свидетельствующие о том, что его применение у больных туберкулёзом вызывает поражения печени от 5,4 до 85,7% [8].

Цитолитический синдром является одним из основных приводящий к гибели гепатоцитов или развитию гиперферментемии. В клинической практике в целях оценки данного синдрома довольно часто используют биохимическое исследование активности ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крови [5].

Результаты проведенных исследований показали, что под влиянием изониазида у крыс отмечается повышение активности АЛТ на 150,6% и 36,7% АСТ (таблица 1). В крови повышение концентрации этих ферментов удостоверяет существенное увеличение проницаемости клеточных мембран и некроза гепатоцитов.

Так как, АЛТ является индикаторным ферментом, свидетельствующее о повреждении цитоплазматических мембран печеночных клеток, и её высокая активность в сыворотке крови

свидетельствует о глубоком повреждении клеток, а АСТ выступает митохондриально-цитоплазматическим ферментом с выраженным преобладанием в митохондриях. Поэтому для оценки глубины повреждения гепатоцитов при патологии гепатобиллиарной системы используют различные соотношения активности этих ферментов [9].

Таблица 1
Сравнительное изучение влияния некоторых новых лекарственных средств на активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови у крыс токсическим гепатитом, индуцированный изониазидом

Показатели	АЛТ, МЕ/мл	АСТ, МЕ/мл
Группы		
Интактные	57,24 ± 2,17	110,70 ± 8,07
Контроль	143,47 ± 7,10*	151,37 ± 8,28*
ОЛГ + Лесбохол	95,34 ± 6,81**	127,87 ± 7,07
ОЛГ + Целагрип	77,01 ± 2,09**	118,52 ± 7,12*
ОЛГ + Конварен	99,84 ± 10,25**	130,86 ± 8,54
ОЛГ + Легалон	96,13 ± 8,84**	133,41 ± 9,05

Примечание: * - статистически значимые отличия в отношении с интактными.

- статистически значимые отличия в отношении с контролем.

ОЛГ – острый лекарственный гепатит.

В плазме крови минимальное количество АЛТ и АСТ в норме определяется из-за того, что туда они попадают при физиологическом течении клеточного цикла. В результате активного разрушения гепатоцитов попадают внутриклеточные ферменты в кровотоки [10].

Полученные результаты еще раз подтверждают гепатотоксичность изониазида. Считается, что она связана во многом с биотрансформацией препарата в организме. Воздействие различных метаболитов, образующихся в результате ацетилирования изониазида могут протекать в виде гепатитов, так и гепатозов, и требуют назначения гепатопротекторов с различными механизмами действия [8,10,11].

В лечении лекарственного поражения печени изониазидом нами был применен ряд новых средств, обладающих высокой гепатопротекторной активностью. Так, лесбохол представляет собой смесь сухих экстрактов 4-х лекарственных растений: зверобоя шероховатистого (*Hypericum scabrum* L.), зизифоры цветножечной (*Ziziphora pedicellata*), медиазии крупнолистной (*Mediasia macrophylla*), солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) [12].

Целагрип является полимерным комплексом госсипола с целлюлозой. Он обладает выраженной активностью индуцировать уровень интерферонов в организме [12].

Конварен представляет собой сумму экстрактов биологически активных веществ надземной части вьюнка полевого (*Convolvulus arvensis* L.). Обладает отчетливым желчегонным эффектом [14,15].

Эффективность данных препаратов сопоставлялся с действием силимарина (торг. назв. Легалон®), классического гепатопротектора, полученный из расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) [6,7].

Результаты исследований по изучению влияния указанных препаратов на цитолитический синдром показал отчетливое положительное действие всех исследуемых препаратов. Так, активность АЛТ в группе животных леченных лесбохолом была низким на 33,5% и легалоном также на 33%. Из данных в таблице видно, что по своей активности конварен и лесбохол обладают одинаковой активностью. По сравнению с легалоном, целагрип проявляет статистически значимой большей активностью (снижение активности фермента на 46,3%). Наряду с этим в сыворотке крови снижалось также активность АСТ по сравнению с контролем на 15,5%, 21,7%, 13,5% и 11,9%, соответственно в группах животных, получавших лесбохол, целагрип, конварен и легалон.

Суммируя полученные результаты можно заключить, что при гепатите индуцированной противотуберкулезным препаратом 1-го ряда изониазидом отмечается выраженный цитолитический синдром в устранении которого наиболее эффективным являлся целагрип, представляющий собой полимерный комплекс госсипола, обладающий свойством стимулировать образование эндогенного интерферона и отчетливым антиоксидантным свойством [13]. Так, у животных с острым токсическим гепатитом целагрип статистически значимо снижает содержание начальных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов. Такой эффект препарата сопровождается снижением в крови активности АЛТ и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в 2-3 раза, что указывает на восстановление функционального состояния плазматических мембран гепатоцитов. При этом увеличение внешнесекреторной функции печени и содержания в желчи, желчных кислот, холестерина и билирубина указывает на восстановление функциональной активности гепатоцитов. Примечательно, что такой эффект целагрипа при остром токсическом гепатите сопровождается с усилением биотрансформации и глюкуронидизации ксенобиотиков и восстановлением белково-синтетической функции печени [13].

Подобно целагрипу конварен также обладает высокой антиоксидантной активностью. Показано, что у животных с токсическим гепатитом под влиянием экстракта наземной части выюнка полевого (*Convolvulus arvensis* L.) существенно снижается уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови – ацетил-гидроперекиси (АцГП), малонового диальдегида (МДА), что указывает на снижение интенсивности ПОЛ, позволяющей восстановлению функциональной активности биологических мембран печеночных клеток с восстановлением интенсивности биохимических процессов протекающих в них [14,15].

Выводы

1. Субхроническое введение изониазида у белых крыс обуславливает развитие лекарственно-индуцированного гепатита, что проявляется в развитии цитолитического синдрома.
2. Лечение целагрипом, в большей мере чем конвареном и легалоном уменьшает степень цитолитического синдрома.
3. Учитывая низкую токсичность целагрипа и более высокую гепатопротекторную активность, считаем возможным его применение у больных с туберкулезом в лечении лекарственно-индуцированного гепатита.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Скуратов, А. Г., Лызиков, А. Н., Воропаев, Е. В., Ачинович, С. Л., & Осипов, Б. Б. (2011). Экспериментальное моделирование токсического повреждения печени. Проблемы здоровья и экологии, (4 (30)), 27-33.
2. Антоненко О. М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции // Медицинский совет. – 2013. – №. 6. – С. 45-51.
3. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Лекарственные гепатиты: от патогенеза до лечения // Новости медицины и фармации. – 2011. – №. 3. – С. 23-26.
4. Логинов А. Ф., Буторова Л. И., Логинов В. А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение // РМЖ. – 2016. – Т. 24. – №. 11. – С. 721-727.
5. Бусалаева Е. И., Тарасова Л. В., Матвеева Т. С. Гепатопротекторы в клинической практике. Алгоритм выбора // Здоровоохранение Чувашии. – 2015. – №. 2. – С. 56-64.
6. Матвеев А. В. гепатопротекторы // Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ». – 2013. – Т. 384.
7. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Романцов М. Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – №. 2. – С. 62-68.
8. Mozhokina G.N., Elistratova N.A., Mikhailova L.P., Makarova O.V., Sultanov V.S., Trusov V.B. Experimental rationale for the use of roprene to prevent isoniazid-induced liver damages. Tuberculosis and Lung Diseases. 2014;(7):47-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230->

2014-0-7-42-47

9. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие. — 2-е изд., перераб. и доп. (по дисциплине «Клиническая лабораторная диагностика») Издательство: Гэотар-Медиа, 2019; 873 с.
10. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов. 7-е изд. Лаборатория знаний, 2016; 592 с.
11. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Мавлянов Ш.Р. Эффективность смеси экстрактов лекарственных растений в коррекции нарушений функционального состояния печени при её поражениях различной этиологии. Монография / Ташкент, "O'zkitobsavdonashriyoti", 2020; 153 с.
12. Хакимов З.З., Файзиева З.Т., Махмудов С.С. Влияние целлагрина – индуктора интерферона на гепатобилиарную систему. Монография. Ташкент, 2017; 130 с.
13. Khudaiberdiev Kh.I, Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.Kh. Evaluation of the Pharmacological and Therapeutic Effects of Drugs of Natural Origin in the Management of Biliary Insufficiency in Tetracycline Induced Hepatitis // American journal of Medicine and medical sciences. 2021; 11(6): 471-475.
14. Хакимов З.З., Мирзохидов Х.А., Цой И.В., Мусаев У.Н. Влияние экстракта *Convolvulus arvensis* на интенсивность перекисного окисления липидов при остром токсическом гепатите // Журнал теоретической и клинической медицины. 2007; 2: 13-14.
15. Акрамова Я.З., Цой И.В., Хакимова Д.З. Влияние конварена на метаболические процессы интенсивность перекисного окисления липидов при лекарственном поражении печени // Фармацевтический вестник Узбекистана. 2010; 1: 54-58.
16. Турсунов О. М. и др. Интервенционные чрескожные технологии в лечении больных с синдромом механической желтухи // Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 1