

«Астана Медицина Университеті» АҚ

ӘОК: 615.244:615.32-092.4

ХПК: А61К49/00, G01N3315

Уайсова Дана Сагитбековна

**G.15 СУБСТАНЦИЯСЫНЫҢ ЖЕДЕЛ УЫТТЫҚ ГЕПАТИТТЕР
КЕЗІНДЕ БАУЫРДЫҢ МОРФОФУНКЦИОНАЛДЫ ЖАҒДАЙЫНА
ӘСЕРІ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫЗЕРТТЕУ)**

6М110100 - «Медицина»

медицина ғылымдарының магистрі академиялық дәрежесін
беруге арналған диссертация

Ғылыми жетекшісі: м.ғ.к., доцент Гурцкая Г. М.

Ресми оппонент: м.ғ.д., профессор Ермекбаева Б.А.

Астана 2018

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІ СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
АНЫҚТАМАЛАР.....	5
БЕЛГІЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	6
СУРЕТ ЖӘНЕ КЕСТЕЛЕР ТІЗІМІ.....	7
КІРІСПЕ.....	10
1. ӘДЕБИ ШОЛУ.....	14
1.1 Бауыр ауруларының құрылымдық-функционалдық ерекшеліктері..	14
1.2 Гепатопротекторлы терапияның қазіргі жағдайы.....	18
1.3 Жүзгүн тұқымдастығынан алынған өсімдіктің сипатамасы.....	21
2. ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ.....	24
2.1 Зерттеу материалдары және объектілері.....	24
2.1.1 Зерттеу материалдары.....	24
2.1.2 Зерттеу объектілері.....	24
2.2 Зерттеу әдістері.....	25
2.2.1 Егеукұйрықтарда парацетамолмен шақырылған гепатит үлгісі....	25
2.2.2 Егеукұйрықтарда алкогольді гепатит үлгісі.....	25
2.2.3 Тәжірибелік жануарлардың қан сарысуын биохимиялық зерттеу	26
2.2.4 Тәжірибелік жануарлардың бауыр тінің морфологиялық зерттеу	26
3. ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛДАУ.....	27
3.1 Егеукұйрықтарда эксперименталды жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының бауырдың биохимиялық көрсеткіштерінің белсенділіктеріне және морфологиялық жағдайына әсерлерін зерттеу.....	27
3.1.1 Эксперименталды парацетамолды жедел гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының цитолиз синдромының көрсеткіштеріне әсерлерін зерттеу.....	28
3.1.2 Эксперименталды парацетамолды жедел гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының холестаза синдромының көрсеткіштеріне әсері.....	29
3.1.3 Эксперименталды парацетамолды жедел гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының бауырдың синтетикалық үрдісінің жетіспеушілік синдромына әсері.....	33
3.1.4 Эксперименталды парацетамолды гепатит кезінде бауырдың уытты зақымдануының морфологиялық көріністері.....	34
3.2 Егеукұйрықтарда эксперименталды жедел алкогольді гепатит кезінде бауырдың биохимиялық көрсеткіштерінің белсенділіктеріне және морфологиялық жағдайына G.15 субстанцияның сулы суспензиясының әсерлерін зерттеу.....	41
3.2.1 G.15 субстанцияның сулы суспензиясының эксперименталды алкогольді гепатит кезінде цитолиз көрсеткіштеріне әсері.....	41
3.2.2 G.15 субстанцияның сулы суспензиясының эксперименталды	44

алкогольді гепатит кезінде холестаза көрсеткіштеріне әсері.....	
3.2.3 Эксперименталды алкогольді гепатит кезінде G.15	47
субстанцияның сулы суспензиясының гепатоциттерде синтетикалық үрдістерінің жетіспеушілік синдромына әсері.....	
3.2.4.Эксперименталды алкогольді гепатит кезінде бауырдың уытты	48
зақымдануының морфологиялық өзгерістері	
ҚОРЫТЫНДЫ.....	53
ТҰЖЫРЫМ.....	59
ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР.....	60
ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	61
ҚОСЫМША.....	69

НОРМАТИВТІСІЛТЕМЕЛЕР

Осы диссертацияда келесідей стандарттардың сілтемелері қолданылды

1. ГОСТ 7.32-2001 (Мемлекетаралық стандарт) Ақпарат, кітапхана және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-зерттеу жұмысы туралы есеп. Құрылым және рәсімдеу ережелері.
2. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Ақпарат, кітапхана және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Реферат және аннотация. Жалпы талаптар.
3. ГОСТ 7.54-88 Ақпарат, кітапхана және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-техникалық құжаттарда материалдар мен заттардың қасиеттері туралы сандық мәліметтердің көрсетілімі. Жалпы талаптар.
4. Тиесілі зертханалық тәжірибе (Good Laboratory Practice (GLP)/ клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулердің сапасын қамтамасыз ететін оқу құралы UNDR/WorldBank/WHO, OECD Principles on Good Laboratory Practice//Қазақстан Республикасының мемлекеттік стандарты. – 01.01.2008.– 41 б.

АНЫҚТАМАЛАР

Осы диссертацияда келесідей терминдер анықтамаларына сәйкес пайдаланылды:

Биологиялық белсенді зат – организмде белгілі бір қызметтерді реттеуге қатысытын немесе реттейтін қабілеті бар және өзіндік әсері бар органикалық қосылыстардың жалпы атауы (ферменттер, гормондар, дәрумендер және т.б.).

Гепатит – вирусты инфекциялар немесе интоксикация нәтижесінде пайда болатын бауырдың қабыну ауруы.

Суспензия–ерімейтін, ұсақ бөлшектелген қатты дәрілік заттардың қандай да бір сұйықтықта қалқымалы жағдайда болатын сұйық дәрілік түр.

Субстанция – биологиялық, биотехнологиялық, минералды немесе химиялық жолмен алынған әсер ететін зат ретіндегі фармакологиялық белсенділігі бар дәрілік зат.

Фитопрепарат – өсімдік шикізатынан алынған дәрілік зат.

БЕЛГІЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

АлАТ– аланинаминотрансфераза;
АсАТ– аспартатаминотрансфераза;
АГ– алкогольді гепатит;
АҚШ – Америка құрама штаттары
ББЗ – биологиялық белсенді заттар;
ГГТП– гаммаглутамилтранспептидаза;
ЕҰУ – Еуразия ұлттық университеті;
ҒЗО – ғылыми зерттеу орталығы;
ЛАТ– липидтердің асқын тотығуы;
ПГ– парацетамолды гепатит;
СФ– сілтілі фосфатаза;
УДХҚ – урсодезоксихолий қышқылы;
ЭФЛ – эссенциалды фосфолипидтер;
IL – интерейкин;
TNF α –і сік некрозының факторы ;
NAPQI – N-ацетил-р-аминобензохинон.

СУРЕТ ЖӘНЕ КЕСТЕЛЕР ТІЗІМІ

Сурет 1	Жапырақсыз жүзгүн (<i>Calligonum aphyllum</i>).....	21
Кесте 1	Жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы АлАт және АсАт (б/л) көрсеткіштерінің белсенділігіне әсері.....	29
Сурет 2	Жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы СФ (б/л) көрсеткішінің белсенділігіне әсері	30
Сурет 3	Жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы ГГТП (б/л) көрсеткішінің белсенділігіне әсері.....	31
Сурет 4	Жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы жалпы билирубин (мкмоль/л) көрсеткішінің деңгейіне әсері.....	32
Сурет 5	Жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы жалпы ақуыз (г/л) көрсеткішінің деңгейіне әсері.....	33
Сурет 6	Интактты топ егеуқұйрықтарының бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	35
Сурет 7	Интактты топ егеуқұйрықтарының бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	35
Сурет 8	Парацетамолмен шақырылған гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі....	36
Сурет 9	Парацетамолмен шақырылған гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі....	36
Сурет 10	Парацетамолмен шақырылған гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі....	37
Сурет 11	Карсил препаратын алдын ала қолданғанда парацетамолмен шақырылған гепатит кезіндегі егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі....	37
Сурет 12	Карсил препаратын алдын ала қолданғанда парацетамолмен шақырылған гепатит кезіндегі егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі....	38
Сурет 13	G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолдану барысындағы парацетамолмен шақырылған гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	38

Сурет 14	G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолдану барысындағы парацетамолмен шақырылған гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	39
Сурет 15	G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолдану барысындағы парацетамолмен шақырылған гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	39
Сурет 16	G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолдану барысындағы парацетамолмен шақырылған гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	40
Сурет 17	G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолдану барысындағы парацетамолмен шақырылған гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	40
Сурет 18	Жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы АлАт (б/л) көрсеткішінің деңгейіне әсері.....	42
Сурет 19	Жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы АсАт (б/л) көрсеткішінің деңгейіне әсері.....	44
Сурет 20	Жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы ГГТП (б/л) көрсеткішінің деңгейіне әсері.....	45
Кесте 2	Алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы СФ (б/л) және жалпы билирубин (мкмоль/л) деңгейлеріне әсері	46
Сурет 21	Жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы жалпы ақуыз (г/л) көрсеткішінің деңгейіне әсері.....	48
Сурет 22	Алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	49
Сурет 23	Алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	49
Сурет 24	Карсил препаратын алдын ала қолданған кезіндегі алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	50
Сурет 25	G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолданған кезіндегі алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	51
Сурет 26	G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг	51

	мөлшерінде алдын ала қолданған кезіндегі алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	
Сурет 27	G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде алдынала қолданған кезіндегі алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тінінің гистологиялық көрінісі.....	52

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі

Бүкіл әлемде бауырдың зақымданулары өлім мен аурудың негізгі себептерінің бірі болып табылады, сондықтан гепатобилиарлы жүйенің аурулары денсаулық сақтау ұйымдарының күрделі және елеулі мәселелерінің бірі болып қала береді [1,2]. Сонымен қатар химиялық және фармацевтикалық өнеркәсібінің даму қарқынының жоғарылауы, олардың өнімдерінің адам өмірінің барлық салаларына кеңінен енгізілуі, сондай-ақ алкогольді және оның суррогаттарын теріс пайдалану нәтижесінде бұл мәселе барған сайын маңызды болып келеді [3,4]. Бауырдың әртүрлі химиялық қосылыстардың патогенетикалық әсеріне ұшырауы органның сыртқы қосылыстардың метаболизміндегі маңызды рөлімен және функционалды анатомиялық орналасуымен негізделген, сондықтан органда әртүрлі заттардың концентрациясының анықталуымен түсіндіріледі. Бауырдың уытты зақымдануын тудыратын этиологиялық қауіп факторларының арасында рационалды емес фармакотерапия ерекше рөлді атқарады [5,6]. Дәрілік заттың уытты гепатотоксикалық әсерлері бауыр жетіспеушілігінің негізгі себептерінің бірі болып табылады. Дәрілік заттардың әсерінен пайда болған бауыр жетіспеушілігінің көрінісі гепатобилиарлы жүйенің жедел және созылмалы ауруларының барлық түрлеріне ұқсас болуы мүмкін [7,9]. Дәрілік гепатиттің даму жиілігі клиникалық тәжірибеге енгізілген дәрі-дәрмектерді іріктеуді ұйымдастыру деңгейіне біршама байланысты. Жалпы алғанда, медициналық тәжірибеде дәрілік гепатит 1000 емделушілерге кем дегенде 1 жағдай жиілікпен кездеседі деп саналады, бұл барлық дәрілік заттардың жағымсыз реакцияларының 10% -ын құрайды [10,11].

Гепатобилиарлы жүйенің ауруларының барлық дерлік жағдайларында этиологиясына қарамастан бауыр жасушаларында тотықтырғыш стресс дамиды, соның нәтижесінде жасуша мембранасының зақымдануы, зат алмасу бұзылыстары және басқа да патологиялық өзгерістер орын алады. Осыған байланысты, тотықтырғыш стрессті тиімді тоқтатын, гепатоциттердің жасушалық мембраналарының бұзылуына жол бермейтін және бауырдағы зат алмасуды қалыпқа келтіретін препараттарды тағайындау қажет болып табылады [12]. Гепатобилиарлы жүйенің ауруларын емдеудің негізгі бағыты, аурудың себебіне әсер ететін дәрілік заттарды (этиотропты ем) қолдануға негізделген біріктірілген фармакотерапия әдісі болып табылады. Екінші бағыт патогенетикалық терапияға сәйкес келеді, яғни аурудың негізін қалайтын және олардың дамуына жол бермейтін бұзылыстарды жоюға бағытталған. Бауыр зақымдануларының патогенезінде көптеген факторлар орын алатын болғандықтан да оны қорғау әртүрлі деңгейлерде және құрылымдарда жүзеге асыруды талап етеді, бұл жаңа гепатопротекторларды

іздестіруді болашағы зор екендігін көрсетеді [13,14]. Өткен жылдардағы клиникалық тәжірибеде гепатиттің патогенетикалық терапиясында әр түрлі дәрі-дәрмектер пайдаланылды, олардың көбісі тиімсіз болып шықты, бұл көптеген тәжірибелік дәрігерлердің гепатитпен ауыратын науқастарды емдеу мүмкіндігіне сенімсіздік тудырды. Сонымен қатар, бауыр тінінің зақымдануы кезінде оның қалпына келу қабілеті туралы кеңінен белгілі мәлімет гепатиттің патогенетикалық терапиясының болашағын және мүмкіндігін жоғары бағалайды [15,16,17].

Әртүрлі физикалық, химиялық және биологиялық агенттердің әсерінен липидтердің асқын тотығуы (ЛАТ) және бос-радикалды үрдістер күшейеді, гепатоциттердің мембранасының құрылымы және қызметтері бұзылады. Осы жағдайлар, әртүрлі патологияларда ЛАТ үрдістерін және гепатоциттердің мембранасының өткізгіштігін қалпына келтіретін заттарды іздестіруді фармакологияның өзекті мәселе етеді [18,19].

Гепатоциттерде цитолиз синдромының азаюын, бауырдың залалсыздандыру, пигмент түзуші және экскреторлы қызметтерінің жоғарлауын қамтамасыз ететін гепатопротекторлы қасиеттерге ие фитопрепараттарды қолдану маңыздылығы соңғы жылдардың зерттеулерімен дәлелденіп отыр [2,20].

Осылайша, мәселенің өзектілігін ескере отырып, бауырдың морфофункционалды жағдайына әртүрлі фитопрепараттардың әсерлерін зерттеуге арналған эксперименталды жұмыстардың нәтижелері ғылыми-тәжірибелік маңыздылық пен белгілі бір қызығушылықты тудырып отыр.

Бүгінгі күні, Қарақұмық тұқымдастығының өсімдігінен алынған салыстырмалы түрде «G.15 субстанциясы» деп аталатын дәрілік шикізаты эксперименталды зерттеу сатысында тұр, бұл өсімдіктердің құрамында биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) әр түрлі топтарының табиғи қосылыстары: флавоноидтер, иілік заттар, терпеноидтар, амин қышқылдары, көмірсулар, микроэлементтер, эфир майлары анықталған. G.15 субстанциясының химиялық құрамы, оның гепатопротекторлық белсенділігін бар болуы мүмкін деген болжам жасауға мүмкіндік беріп, әртүрлі себептерден дамыған эксперименталды жедел уытты гепатиттер кезінде бауырдың морфофункционалды жағдайына әсерін, өзінің гепатопротекторлы әсерімен белгілі карсил препаратымен салыстырмалы түрде зерттеуге негіз болды [21].

Зерттеу мақсаты: әртүрлі себептерден дамыған жедел уытты гепатиттер кезінде бауырдың морфофункционалды жағдайына G.15 субстанцияның сулы суспензиясының әсерін эксперименталды зерттеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Жедел уытты парацетамолды және алкогольді гепатиттер кезінде бауырдың биохимиялық көрсеткіштерінің белсенділігін және морфологиялық өзгерістерін зерттеу.

2. Эксперименталды жедел парацетамолды гепатит кезінде бауырдың биохимиялық көрсеткіштерінің белсенділігіне және морфологиялық құрылысына G.15 субстанцияның сулы суспензиясының әсерін зерттеу.
3. Эксперименталды жедел алкогольді гепатит кезінде бауырдың биохимиялық көрсеткіштерінің белсенділігіне және морфологиялық құрылысына G.15 субстанцияның сулы суспензиясының әсерін зерттеу.

Зерттеу материалдары:

1. Тәжірибелік жануарлар – салмағы 220-250 г болатын ақ, тексіз, ер жынысты 140 егеуқұйрықтар
2. Парацетамолдың жедел гепатотоксикалық әсеріне ұшыраған тәжірибелік жануарлардың қан сарысуы
3. Этанолдың жедел гепатотоксикалық әсеріне ұшыраған тәжірибелік жануарлардың қан сарысуы
4. Парацетамолдың жедел гепатотоксикалық әсеріне ұшыраған тәжірибелік жануарлардың бауыр тіні
5. Этанолдың жедел гепатотоксикалық әсеріне ұшыраған тәжірибелік жануарлардың бауыр тіні

Зерттеу әдістері:

1. Тәжірибелік жануарлардың қан сарысуының көрсеткіштерін биохимиялық зерттеу: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), жалпы билирубин, сілтілі фосфатаза (СФ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), жалпы белок деңгейлерін анықтау.

2. Тәжірибелік жануарлардың бауыр тінінің өзгерістерін морфологиялық зерттеу.

Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы: егеуқұйрықтардағы эксперимент барысында жедел уытты гепатиттер кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының бауырдың морфофункционалды жағдайына әсері алғашқы рет зерттеледі.

Зерттеудің болжамдық нәтижелері: эксперименталды жедел уытты гепатиттер кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясын қолданғаннан кейін бауырдың морфофункционалды жағдайы гепатопротекторлы әсері бар карсил препаратымен салыстырмалы түрде бағаланатын болады.

Тәжірибелік маңызы: зерттеу нәтижелері бауырдың жедел уытты зақымданулары кезінде гепатопротекторлы әсері бар препараттарды таңдау кезінде теориялық негіз ретінде пайдалануы мүмкін.

Ғылыми зерттеулерді өткізу базасы: «Астана Медицина Университеті»АҚ.

Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар:

1. Жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының бауырдың морфофункционалды жағдайының өзгерістерін қалпына келтірмейді.
2. Жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясын алдын ала енгізген кезінде бауырдың функционалдық жағдайына қорғағыштық әсерін көрсетпейді.

Жұмыстың апробациясы: Диссертациялық жұмыстың нәтижелері 2017 жылдың 8-9 желтоқсан айында Шымкент қаласында V – ші халықаралық студенттер мен жас ғалымдардың ғылыми конференциясында; 2018 жылдың 11-12 сәуір айында Астана қаласында жас ғалымдар мен студенттердің халықаралық 60-шы мерейтойлық ғылыми-тәжірибелік конференциясында; сонымен қатар «АМУ»АҚ-ның жалпы және клиникалық фармакология кафедрa мәжілісінде, медико-биологиялық пәндер бойынша ғылыми семинардың отырысының мәжілісінде баяндалып, талқыланды.

Диссертацияның көлемі және құрамы:

Диссертация 68 беттік компьютерлік мәтінде жазылған, нормативті сілтемелерден, белгілер мен қысқартулардан, кіріспеден, әдеби шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінің сипаттамасынан, зерттеу нәтижелері баяндаған тараудан, қорытындылардан, тәжірибелік ұсыныстардан, пайдаланылған әдебиеттердің 103 отандық және алыс, жақын шетел авторларының ғылыми еңбектері тізімінен тұрады, 2 кесте және 27 суретпен кескінделген.

Басылымдар

Диссертация тақырыбы бойынша 4 ғылыми жұмыстар басылып шықты. Барлық жұмыстар Қазақстан Республикасы білім және ғылым министрлігінің білім және ғылым саласындағы бақылау комитетімен ұсынылған басылымдарда жарияланды.

1.ӘДЕБИ ШОЛУ

1.1 Бауыр ауруларының құрылымдық-функционалдық ерекшеліктері

Қазіргі заманауи гастроэнтерологияның басты назарында – бауырдың жедел және созылмалы аурулары бар науқастарды емдеудің тиімділігін арттыру мәселесі негізгі орынды алып тұр. Осы аурулардың арасында ең маңызды орындардың бірін гепатиттер алып жатыр, оларды этиологиясына байланысты вируспен, алкоголь және улы заттармен, соның ішінде дәрілермен шақырылған гепатиттер деп бөледі. Көптеген авторлардың пікірінше, негізгі этиологиялық фактор ретінде вирустық инфекциялар саналады [22,23]. Алкогольді көп қолдану салдарынан пайда болған бауырдың зақымдануларына, алкогольді гепатиттен басқа майлы дистрофия және цирроз кіреді, бұлар алкогольді гепатопатиялардың өршу кезеңдері болып табылады. Алкогольді гепатоз кейбір жағдайларда гепатит түрінде бауырдың орташа дәрежеде ұлғаюымен, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП) белсенділігінің жоғарлауымен, бромсульфалеиннің бауырлық клиренсінің төмендеуімен, трансаминаза белсенділіктерінің жоғарлауымен көрінеді. Жедел алкогольді гепатитке тән ерекшеліктерге стеатоздың гепатоциттердің центрлобулярлы некроздарымен бірігіп кездесуі жатады [24,25,26].

Бауырдың зақымдануын тудыруы мүмкін заттарға дәрілік препараттар жатады. Бауырдың дәрілік заттармен зақымдануының клиникалық көрінісі өте өзгермелі және жедел немесе созылмалы жұқпалы гепатиттерді қоса алғанда бауырдың кез келген ауыруының түріне ұқсас болып келеді. Олардың ағымының ауырлық дәрежесі трансаминазалар деңгейлерінің симптомсыз жоғарлауынан фульминантты бауыр жетіспеушілігінің дамуына дейін өзгеріп тұруы мүмкін [9]. Батыс Еуропа мен Америка Құрама Штаттарында (АҚШ) ацетаминофенмен (парацетамолмен) байланысты емес дәрілік заттардан туындаған бауыр зақымдануларының этиологиялық факторларының тізімі антимикробтық заттардан басталады. АҚШ пен Испанияда гепатотоксикалық антибиотиктер тізімінде бірінші орынды сәйкесінше 59 және 67% құрап амоксицилин/клавуланат алады. Үндістан елінде -58% туберкулезге қарсы препараттарға, Швецияда - флуклосациллинге, одан кейін эритромицин мен триметоприм/сульфаметоксазолға тиесілі [27]. Бауырдың дәрілік заттармен зақымдануы келесі себептердің нәтижесінде: дәрілік заттардың модифицирленбеген молекуларының әсерінен (әдетте липофильді заттар); гепатоциттерге дәрілік заттардың биотрансформациясының белсенді метаболиттер өнімдерінің әсерінен; дәрілік заттарды енгізгенде аллергиялық реакциялардың әсерінен дамуы мүмкін [28,29,30].

Сонымен қатар, бауыр жасушаларының зақымдануында маңызды рөлді тура әсер ететін гепатотоксикалық заттар: тетрахлорметан, ауыр металл тұздары, саңырауқұлақтардың улары және т.б. заттар алады [31].

Бауырдың нысана орган ретінде болуы және оның гомеостазды қалыпта ұстап тұруына қатысуы гепатиттердің маңызды ерекшеліктері болып табылады. Сонымен қатар бауыр организмнің бейімделу реакцияларында ерекше рөлді ойнайды, ол оның метаболикалық қызметтерді орындауға қатысуымен, орган аралық және жүйе аралық байланысты қамтамасыз етуімен анықталады. Демек, гепатит кезінде патологиялық үрдістің даму механизмін оның сипатына, айқындылығына және метаболикалық реакциялардың бағытына қарай қарастыру толығымен негізделген болып саналады [32]. Сонымен бірге, әрине, патогенетикалық маңыздылықты бағалау ғана емес, сонымен қатар ағзадағы биохимиялық өзгерістердің клиникалық интерпретациясы, содан кейін тиісті терапиялық тактиканы өндіру қызығушылықты тудырып отыр [33,34].

Бауырдың барлық аталған патологиялық жағдайларында бірінші орында гепатоциттердің цитолизге ұшырауы тұрады. Цитолиз синдромының алғашқы механизмдері тотықтырғыш фосфорланудың бұзылуымен, энергия өндірілуінің төмендеуімен, ары қарай жасушалардың қызметі мен құрылымының өзгеруімен тығыз байланысты. Гепатоциттердің цитолиз синдромының биохимиялық аспектілеріне көптеген зерттеулер арналған [35,36,37].

Гепатологиялық тәжірибеде қан сарысуында аланинаминотрансфераза (АлАТ) және аспартатаминотрансферазаның (АсАТ) белсенділіктерін анықтау ең маңызды болып табылады, себебі олар цитолиздік үрдістердің ең сенімді көрсеткіштеріне жатады. Бауырдың жедел зақымданулары кезінде цитолиз синдромы АсАТ-қа қарағанда АлАТ көрсеткішінің анағұрлым жоғарлауымен сипатталады. АлАТ-пен салыстырғанда АсАТ-тың көбірек көтерілуі бауырдың созылмалы аурулары өршіген кезде байқалады [38,39].

Л.И. Венгеровский басқа авторлармен бірге жүргізілген жұмыстарында уытты гепатиттің дамуы өршіген сайын метаболикалық бұзылыстардың күшейетінін атап көрсетті. Ауру жануарлардың бауырының гомогенаттарында олар липидтердің мөлшерінің жоғарлауын, ЛАТ өнімдерінің – диендік конъюгаттардың және Шифф негіздерінің, сонымен қатар қанның биохимиялық көрсеткіштерінің қарқынды түрде өзгеруі, яғни цитолиз индикаторлары болып табылатын ферменттердің (трансаминазалар, қышқыл фосфатаза) және холестаза белгілері – сілтілі фосфатаза (СФ), ГГТП, белсенділіктерінің жоғарлауын, гипербилирубинемия, гиперлипидемия, жалпы ақуыз деңгейінің төмендеуін анықтады. Сонымен қатар, бауырдың цитолиздік зақымдалуы кезінде бос холестерин деңгейінің төмендеуі және бос май қышқылдарының жалпы ұлғаюы байқалады [40,41].

Гепатобилиарлы жүйенің ауруларында белсенділігі артатын индикаторлық және экскреторлық ферменттерге қарағанда, гепатоциттерде синтезделетін және одан физиологиялық жағдайда қанға бөлініп шығатын – холинэстераза ферментінің айырмашылығы цитолиз үрдісінің таралуына және ауырлық дәрежесіне байланысты төмендейді [42]. Жедел гепатитке

қарағанда бауырдың созылмалы зақымдануының өршуі кезінде осы ферменттің белсенділігінің төмендеуі айқын емес [43].

Бауырдың ақуыз синтезіне қатысатын ескерсек, цитоллиз синдромымен жүретін бауырдың диффузды ауруларында қан сарысуында альбумин деңгейінің төмендейтінін атап кетуге болады. Биохимиялық реакциялардың жеткіліксіздігі бауырдың белок синтездеуші қызметінің бұзылуының айқындылығын ғана емес, сонымен қатар биохимиялық бейімделу үрдістерінің бұзылуына әкеледі [44].

Эксперименталды уытты гепатит кезінде байқалатын гепатоциттердің эндоплазмалық ретикулумында гемопротеидтердің төмендеуі кейбір авторлардың пікірі бойынша екі фактордың жиынтығына: бауырдағы геномның зақымдануы мен микроциркуляцияның бұзылуы нәтижесінде ақуыздың синтезделу үрдістерінің тежелуіне және сонымен бірге ЛАТ-ның күшеюіне және мембраналардың бұзылуына әкелетін жасушалардың гипоксиясына негізделген [45,46].

Қазіргі заманауи гепатология дәрі-дәрмектердің және басқа да экзогенді химиялық қосылыстардың (ксенобиотиктер, эубиотиктер) метаболизмінде бауырдың орталық рөліне ерекше мән береді. Биохимиялық залалсыздандыру жүйесі микросомалды монооксигеназаларды, конъюгациялық ферменттер мен субстраттарды, биоэнергетикалық үрдістерді, антирадикалдық және антипероксидтік қорғаудың ферментативті және ферментативті емес механизмдерін қамтиды. Бұл жүйеде ерекше орынды глутатион алады. Зимин Ю.В. және басқа авторлармен бірге уытты гепатит кезінде субжасушалық фракцияларда алкогольдегидрогеназамен лактатдегидрогеназаның каталитикалық және адсорбциялық қасиеттерін зерттеді және олардың айтарлықтай төмендеуін анықтады [47].

Бірқатар авторлар гепатобилиарлық жүйенің аурулары кезінде бауыр жасушаларында осы аталған патологиялық бұзылыстардың ықтимал байланысуын бөліп көрсетті, олар липидтердің бос радикалды тотығу үрдісінің жеделдетуіне негізделген жасушалық мембрана құрылымдарының құрылымдық және қызметтік бұзылыстарымен ерекшеленеді. ЛАТ жасушалардың қалыпты өмір сүру барысында және патологиялық жағдайларда маңызды рөлді атқарады, сонымен қатар токсиндерді микросомалды уытсыздандыру кезінде қажет. Оның ынталануы кезінде бірінші кезекте фосфолипидтердің полиқанықпаған май қышқылдары бұзылады. Жасушалық мембраналардың кеңістіктік тұрақтылығын анықтайтын құрылымдық липидтердің 40% -ға жуығы полиқанықпаған май қышқылдарынан тұрады. Бауырдың функционалды жағдайының бұзылуына әкелетін патологиялық үрдістер белгілі бір дәрежеде липидтердің алмасуы мен жасушалық мембраналардың құрылымына әсер етеді, соның салдарынан көптеген тотығу өнімдері: бос радикалдар, гидрперекистер, альдегидтер, басқа гепатотоксикалық заттар жиналады [48,49]. Осылайша, жасуша мембраналарының ЛАТ-уы, олардың өткізгіштігінің бұзылуына әкеліп соғады, бұл кезде цитоллиздің негізі болып табылатын жасушаның

автономдылығы бұзылады. Концентрация градиенті бойынша ББЗ-дың қайта таралуы жүзеге асады. Бұл жағдайда метаболизмнің үдемелі бұзылыстары дамиды. Электролиттік дисбаланс сұйықтықтың ұсталып қалуына және гепатоциттердің ісінуіне алып келеді. Тотығу фосфорлану үрдістері бұзылады және ажыратылады. Ацидоздық және гипоксиялық өзгерістер орын алады, энергияның өндірілуі төмендейді және сәйкесінше жасушалардың биоэнергетикалық потенциалы төмендейді [50,51].

Бауырдың созылмалы ауруларында қан сарысуында, эритроциттерде және бауыр жасушаларында ЛАТ-уының қарқындылығы жоғарылайтыны белгілі. ЛАТ-тың қарқындылығы бауырдағы патологиялық үрдістің белсенділігіне байланысты. Е.В. Макаренко мен И.В. Козловскийдің жүргізген зерттеулерінің нәтижесіне сүйенсек, бауырдың созылмалы аурулары кезінде антиоксидантты жүйенің белсенділігінде елеулі бұзылыстардың дамитынын айтуға болады. Аталған өзгерістер өте күрделі, сонымен қатар патологиялық және бейімделу өзгерістерінің жиынтығы болып табылады. Бейімделу өзгерістеріне супероксиддисмутазамен глутатионредуктаза белсенділіктерінің жоғарлауы жатады. Ол ЛАТ-ының шамадан тыс күшеюінің алдын алуға және оның жасушалық құрылымдарға зақымдаушы әсерін болдырмауға бағытталған. Патологиялық өзгерістерге глутатионның азаюы, каталаза мен глутатионпероксидаза белсенділіктерінің төмендеуі кіреді. Бұл факторлар антиоксидант жүйесінің жұмыс істеу тиімділігін төмендетеді. Осыған байланысты, бәлкім ол, бауырдың созылмалы ауруларында ЛАТ-ының зақымдаушы әсерлерін толықтай алдын-алуды қамтамасыз етпейтіні анық [52].

Бауырдың ауруларда ЛАТ-уының күшеюі нәтижесінде антиоксиданттық жүйенің белсенділігі айтарлықтай төмендейтініне көптеген авторлар көңіл бөлген. Атап айтқанда, вирусты гепатиттің өршуі кезінде диендік конъюгаттардың қан сарысуындағы деңгейі патологиялық үрдістің ауырлық дәрежесіне байланысты екендігі анықталды, яғни аурудың жеңіл түрінде аз дәрежеде көтерілді, ал орташа және ауыр түрлерінде сәйкесінше көп мөлшерде өсті. Вирусты гепатиттің қатерлі ағымында және бауырлық кома дамыған кездерде ЛАТ қарқындылығы жоғарлаған жоқ, ол ЛАТ-уының негізгі субстраты – гепатоциттердің мембранасының фосфолипидтерінің құрамына кіретін полиқаньқаған май қышқылдарының азаюына байланысты болды [53,54].

ЛАТ-уының өнімдері, ББЗ-тар болғандықтан, тамыр қабырғасының өткізгіштігін өзгерту және васоспазмды тудыруы қабілеттері бар. Липопероксидтердің тотығулы бұзылыстары кезінде пайда болған ЛАТ-уының екіншілік өнімдері тамырдың эндотелийіне зақымдаушы әсер көрсетеді, ферменттік жүйелердің белсенділігін төмендетеді, қан тамырлары қабырғасының физико-химиялық қасиеттерін бұзады. Гиперлипидпероксидация, простагландиндердің синтезін тежеу және тромбаксан өндірілуін жоғарлату арқылы, тромбоциттердің агрегациясын

күшейтіп микроциркуляцияның бұзылуына әкеледі де микроангиопатиялардың дамуына жағдай жасайды [55].

Осылайша, гепатобилиарлы жүйе органдарының зақымдануының патогенезінде маңызды молекулярлы-биологиялық механизмдердің бірін анықтау мақсатында жүргізілген әдеби деректерді зерттеу нәтижесінде, бауырдың зақымдануының ерте кезеңінде-ақ, зақымдаушы агенттердің сипатына қарамастан, бос радикалдық үрдістердің ынталанатыны анықталды, ал аурудың симптоматикасында алғашқы орынды цитолиз синдромының белгілері алады. Демек, гепатобилиарлы жүйенің ауруларында гепатоциттердің мембранасын қорғайтын және қалпына келтіретін препараттарды, яғни гепатопротекторлар мен антиоксиданттарды қолдану қажет екендігі күмән туғызбайды [56,57].

1.2 Гепатопротекторлы терапияның қазіргі жағдайы

Гепатопротекторлар– гепатобилиарлы жүйенің жедел және созылмалы аурулары, туберкулез, псориаз және т.б. кездерде патогенетикалық терапия құралы болып табылатын бауыр паренхимасының құрылымын, метаболизмін және қызметін қалпына келтіретін препараттар тобы [58,59].

Бірнеше жылдар бойы бауыр аурулары кезінде патогенетикалық терапия ретінде гепатопротекторлар (адеметионин, силимарин, эссенциалды фосфолипидтер, урсодезоксихолий қышқылы және т.б.) кеңінен қолданылып келеді. Дәлелді медицина тұрғысынан гепатопротекторлардың өмірге қауіпті асқынулардың дамуына, өмір сүру ұзақтығына әсерлері нақты дәлелденбеген. Гепатопротекторларды қолданғанда осы көрсеткіштерге оң әсер ететінің көрсететін жақсы немесе қанағаттандырырлық дизайн бар тек қана бірнеше клиникалық зерттеулер бар. Соған қарамастан клиницистер арасында гепатопротекторлардың таңымалдылығы сақталып келеді [60,61,62]. Эксперименталды және пилотты зерттеулер нәтижелеріне негізделген көптеген дәрілік заттарға үміт артылған еді, бірақ олар рандомизирленген бақылаулы зерттеулерде өз нәтижелерін ақтамады. Сондықтан, салыстырмалы түрде аз ғана терапиялық жиынтықтың ішінен уақытпен тексерілген және өзін дәлелді медицина тұрғысынан ұсынған препараттарды таңдау маңызды [63]. Гепатобилиарлы жүйенің ауруларының патогенезінің негізгі бөліміне бағытталған тиімді емдеу әдістерін өңдеп шығару клиникалық гепатологтардың ең өзекті мәселелерінің бірі болып тұр [64,65].

Урсодезоксихолий қышқылының препараттары (УДХК) — урсофальк, урсосан, урсодез, ливодекса, урсором, урсолив. «Урсодезоксихолий қышқылы» дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымымен ұсынылған және оның халықаралық патенттелмеген аты болып табылады [36]. УДХК негізгі бөлігін қара аюдан алынған өт қышқылдары құрайды, («урсус» – аю) осыдан препараттың аты алынған. УДХК жоғары гидрофильді және әлсіз мицелло түзетін қосылыс болғандықтан уыттылығы төмен болып табылады. Бауырда, глицинмен және тауринмен байланысады, бауырдан өтке бөлінеді, ішекте

ыдырайды және литохолий қышқылына дегидроксиленеді. Препараттың 50–70% өтпен шығарылады. Соңғы зерттеу нәтижелерінен УДХК бауырдың холестатикалық аурулар патогенезінде негізгі мынадай тізбектерге әсер етуі анықталды: зақымдалған холангиоциттерді гидрофобты өт қышқылдарының уытты әсерінен қорғау; билиарлы секрецияны белсендіру; өт қышқылдарының метаболизмін белсендіру; гепатоциттердің апоптозын тежеу. УДХК негізгі терапиялық әсерлері: антихолестаздық - мықын ішекте уытты гидрофобты өт қышқылдарын рецепторлардан бәсекелесті түрде ығыстырып, оларды шығаруға негізделген; гепатопротекторлы – УДХК жасуша мембранасының фосфолипидтті қабатына кіріп орналасып, оның тұрақтануына және зақымдаушы факторларға төзімділігін жоғарлатуына негізделген; гипохолестеринді - ішекте холестериннің сіңірілуінің азаюы, бауырда холестериннің синтезінің төмендеуі және өттің холестеринге экскрециясы нәтижесінде байқалады; антиоксиданттық, антифиброздық, иммуномодуляциялық әсерлері гепатоциттерде І-ші класстағы HLA және холангиоциттерде ІІ-ші класстағы HLA молекулаларының экспрессиясының төмендеуімен, қабыну алды цитокиндердің азаюымен көрінеді; апоптоз реттеуші - жасушада иондалған Ca^{2+} концентрациясының төмендеуі нәтижесінде митохондриядан цитохром С шығуына кедергі жасауына және холангиоциттерде каспаз белсенділігін және апоптозды тежеуіне негізделген; литолитикалық әсері - холестериннің молекулаларынан сұйық кристаллдардың қалыптасуынан өттің литогендігін төмендетумен, холестеринді тастарды ерітумен және олардың түзілуінің алдын алумен байланысты [66,67,68].

Адеметионин бауырдың негізгі антиоксиданты болып табылатын глутатионның синтезінде басты рөлді ойнайды. Осы мәліметтер бауырдың зақымдануларында, соның ішінде бауырішілік холестаз кезінде адеметиониннің терапиялық рөлін анықтады, және ол жануарларда жасалған эксперименталды үлгілерде, сонымен қатар клиникалық зерттеулер кезінде дәлелденді [69,70].

Қазіргі уақытта адеметиониннің өлім көрсеткішіне және бауырдың трансплантациясын жасауға деген қажеттілігін көрсететін бір жақсы дизайн бар рандомизирленген қос жабық клиникалық зерттеу бар. Осы зерттеу нәтижесіне сәйкес адеметионинді 1200 мг/тәул мөлшерінде 2 жыл бойы пероралды қолданғанда плацебо тобына қарағанда, өлім көрсеткішін немесе бауырдың трансплантациясын жасауға деген қажеттілігінің төмендегені анықталған. Бауырдың алкогольді циррозы кезіндегі зерттеулер бойынша плацебо мен адеметионин топтарында өлім көрсеткіштері мен трансплантацияның кештетуі 12% және 29% құрады [71].

Адеметионин эндогенді S-аденозил-L-метионин және глутатионның азаюының алдын алу арқылы бауырдың зақымдануын төмендетеді. Бауырдың алкогольді ауруы бар науқастарда адеметионинді ұзақ уақыт қолданғанда өмірлік болжамы жақсарайды. Адеметионин адам ағзасының барлық дерлік жасушаларында болады, көбінесе бауырда – негізгі түзілетін

орны және бас миында – негізгі қажет ететін орны. Бірнеше зерттеулер арқылы дәлелденген адеметиониннің антидепрессивті белсенділігі бауырдың алкогольді ауруы кезінде өте маңызды болып саналады, себебі депрессиясы бар науқастар алкогольді тым көп қолданады немесе көп тамақ ішеді, кейде екеуі де болуы мүмкін [72]. Сонымен қатар, адеметионин ісіктің некроз факторының (TNF α) өнімін төмендетеді. Оның холестазаға қарсы әсерінің механизмі - фосфолипидтердің бұзылған метилденуін қалпына келтіру арқылы гепатоциттердің мембранасының ағымын жақсарту, және глутатионның белсенділігін қалпына келтіру арқылы гепатоциттер мен холангиоциттердің липидтердің асқын тотығу өнімдерімен зақымдануын тежеу арқылы жүзеге асады [73].

Эссенциалды фосфолипидтер (ЭФЛ) полиқанықпаған фосфолипидтердің (әсіресе фосфатидилхолиннің) тазартылған қоспасы болып табылады. ЭФЛ қолданған кезде жасуша мембранасының құрылымдық материалы болып табылатын фосфолипидтердің жетіспеушілігін толықтырады, олардың ағымын қалыпта ұстап тұрады, молекулярлы транспортты қалпына келтіреді сонымен қатар, ЛАТ өнімдеріне нысана бола отырып, тотығу стрессінің белгілерін төмендетеді [74]. ЭФЛ бауырдың майлы өзгерістерін төмендету, бос радикалдарды шығаруға және оның жұлдызшалы жасушаларының белсенділігін тежеу қабілеті бар. Оның бұл әсерлері жануарлар үлгілерінде де және бауырдың ауруы бар науқастарда да дәлелденген. Бірақ, осы препаратты қолдану туралы дәлелді база көп емес, сондықтан оны қолдану халықаралық ұсыныстарға енгізілмеген [75].

Салыстыру препараты ретінде шұбар алатікен өсімдігінен алынған гепатопротектор – Карсил препараты таңдалды, оның әсер етуші компоненті силимарин болып табылады. Силимарин – силибининды флавонолигнандардан, силикристиннен, силидианиннен және изосилибиннен тұратын күрделі қоспа болып саналады. Силимарин гепатоциттердің мембранасының құрылымын тұрақтандырады, осылайша энтерогепатикалық рециркуляция арқылы токсиндердің клеткаға енуіне жол бермейді және нуклеоларлық полимераз А мен рибосомалық белоктың синтезін ынталандыру нәтижесінде бауырдың регенерациясын жоғарлатады. Силимарин – темірдің жұмсақ хелаторы болып табылады, сонымен қатар иммунды белсендіргіш әсері бар және де лимфоциттерде IFN-с, IL-4 және IL-10 өндірілуін арттырады. Сондай-ақ, ол макрофагтарда азот тотығының пайда болуына кедергі келтіреді [76]. Силибинин купфер жасушаларында лейкотриендердің түзілуін таңдамалы түрде тежейді. Силибинин сонымен қатар, *in vitro* және *in vivo* жағдайларында әртүрлі эксперименталды әдістерді пайдалану арқылы дәлелденген антиоксидантты қасиетке ие. Фенолдық құрылымының арқасында радикалдарды байланыстыратын және ЛАТ үрдістерін үзетін әсерлері бар. Осы қасиетіне байланысты бос радикалдар және липоксигеназаның әсерлерінен жасуша мембраналарының (цитолемма, митохондрия мембранасын және басқа да органеллаларды) бұзылуының

алдын алады. Митохондрий мембранасының сақталуы жасушадағы АТФ-тің жоғарылауына және пролиферацияға (регенерация) жағдай жасауымен қатар зақымдайтын факторларға тұрақтылығын арттыратын АТФ-тәуелді ферменттер белсенділігінің сақталуына әкеледі. Осындай мембрана тұрақтандырғыш әсері бауырдың радиациялық зақымдануында зерттелген. Силимариннің антиоксидантты белсенділігіне байланысты тағы маңызды әсерлерінің бірі бауыр тінінде токоферол және аскорбин қышқылының қорын жоғарлатуы болып саналады. Сонымен, осы препараттар антиоксидантты жүйені ынталандыру арқылы бауырда қалыпқа келген глутатионның құрамының, белок синтезінің жоғарлауына және зақымданған гепатоциттердің регенерациясын арттыруға жағдай жасайды [77].

Бұл препаратты уытты, алкогольді, дәрілік гепатиттерде қолдану тиімді. Препаратты клиникалық және биохимиялық белсенділігі бар гепатиттерде және де алдын алу мақсатында да қолдануға болады. Бірақ холестазы бар науқастарда сақтықпен тағайындау керек, себебі шұбар алатікен өсімдігінің препараттары холестазды күшейтуі мүмкін. Вирустық гепатиттерде тиімділігі анықталмағандықтан, бауырдың вирусты зақымдануы алкогольді немесе уытты зақымдануымен қосарланғанда қолдану тиімді. Эксперименталды жұмыстарда фиброзға қарсы әсері анықталған [78,79,80].

1.3 Жүзгүн тұқымдастығынан алынған өсімдіктің сипатамасы

Қазақстанның жабайы флорасының құрамында ағаш түрлерінің 68 түрі, бұталардың 266 түрі, жартылай бұта мен шөптің 433 түрі, көп жылдық шөптердің 2598 түрі, біржылдық шөптердің 849 түрі бар. Республикамыздың аумағында өсімдіктердің 6000-нан астам түрі өседі, оның ішінде эфир майының потенциалды көздерінің 1025 түрі, 200-ден астам терпеноидты түрлері, 120 алкалоидтары бар, 130 түрі - фенолдық қосылыстардың көздері және құрамында стероид бар 42 түрлері кездеседі [81].

Жүзгүн (син.: джузгун, қандым, торлок, тарлик, түрлүк) (лат. *Calligonum*) - Қарақұмық (лат. *Polygonaceae*) тұқымдастығының көпжылдық бұтақты бұталардың түрі болып табылады.



Сурет 1 – Жапырақсыз жүзгүн (*Calligonum aphyllum*)

Кейбір деректер бойынша, бұл тұқымдастықта өсімдіктердің 158-ге дейін түрі бар, бірақ олар нашар зерттелгендіктен, оған енгізілген түрлердің толық санын нақты деп айтуға болмайды. Сонымен қатар, кейбір ғалымдар олардың көптеген морфологиялық айырмашылықтарының нақты географиялық ерекшеліктері болмағандықтан толық санын анықтау мүмкін емес деп санайды. Тұқымдастықтың латынша атауы грек сөздерінен аударғанда "*callos*" (әдемі) және "*gonos*" (тізе) деген мағынаны береді және олар бір-бірімен тізе сияқты қосылған өсімдік бұтасының өзіндік сырт келбетінің ерекшеліктерін бейнелейді. Өсімдіктің жапырақтары қысқа, ине тәрізді, гүлдері дара, кішкентай, ал-қызыл түстен күлгін түске дейін болады [82].

Жүзгүн тұқымдастығының өкілдері қолайсыз жағдайларда жоғары тұрақтылықпен және аман қалу қабілетімен ерекшеленеді. Өсу аймағы кең - Сахара шөлінен (Солтүстік Африка) Алашан мен Қытайдағы Ордосқа дейін кездеседі. Сыртқы түрі мен өлшемі, гүлдері мен жемістерімен ерекшеленетін Қарақұмық тұқымдас өсімдіктерінің мынадай түрлері бар: *агаиш тәрізді жүзгүн* - жақсы дамыған түбірлік жүйесімен сипатталады, биіктігі 3-3,5 м дейін жетеді; *биік жүзгүн* – бағанасы жіңішке әрі түзу және тәжі жұқа болады, немесе сәл бұтақталып келетін бұта болып табылады; *жүзгүн «медуза басы»* - тез өсетін және қатты бұтақталған биіктігі 2 метрге жететін бұта, тұқымдастықтың ішіндегі ең ерекше түрі болып саналады, гүлдері ашық және хош иісті болып келеді, жемістері қанық қызыл немесе жасыл түсті болады; *жапырақсыз жүзгүн (*Calligonum aphyllum*)* – түбірі ұзын, көлденең өсетін биіктігі 2 м дейін жететін бұта болып табылады. Сазды, құмды топырақтарда, сортаңды жерлерде өседі. Ол байырғы дала халықтарының арасында кеңінен (тағам, отын үшін, жануар корегі ретінде) қолданылады.

Жүзгүн тұқымдастығының өсімдіктері фармакопееға кірмеген, дәрілік заттардың реестрінде де жоқ және ресми немесе халықтық медицинада да қолданбайды. Ғалымдар олардан холеретикалық әсеркөрсететін фенолкарбон қышқылдарын, антигипертензиялық әсері бар алкалоид – каллигонинді және лейкоантоцианидиндер мен кейбір флавоноидтар түрі ісікке қарсы әсерін анықтады. Жүзгүн тұқымдастығының өсімдіктерінің химиялық құрамында иілік заттар, лимон және фенолкарбон қышқылдары, алкалоидтар, лейкоантоцианидиндер, флавоноидтар бар. Бірақ өсімдіктің химиялық құрамы, оның гипотензивті, ісікке қарсы және өт айдайтын әсерлері бар екендігін айқындауға мүмкіндік береді. Жүзгүн тектес өсімдіктер дәрілік шикізат көзі бола алады [83].

Қазіргі уақытта, жергілікті өсімдіктердің зерттеушілерінің алдында жабайы өсімдіктерден алынатын дәрілік препараттарға қол жеткізудің өзекті мәселесі тұр. Табиғи қосылыстар және олардан алынған препараттар синтетикалық препараттарға қарағанда көптеген артықшылықтарға ие, өйткені олардың уыттылығы әлдеқайда төмен және маңызды аурулардың терапиясында жоғары тиімділігі бар, адам ағзасына тигізетін биологиялық

әсері кең болып келеді. Қазақстанда халық арасында биологиялық белсенді заттарды кеңінен таралған.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биоорганикалық химия кафедрасының профессоры С.Б. Рахмадиеваның жетекшілігімен жапырақсыз Жүзгүннен (*Calligonum aphyllum*) алынған G.15 субстанциясының жедел және созылмалы уыттылығы АҚ «Астана Медицина университетінің» жалпы фармакология кафедрасында зерттелді. Зерттеу нәтижесінде G.15 субстанциясы уыттылықтың 5 сыныбына, яғни уыттылығы төмен заттарға жататыны анықталды [84]. Бұл факт, сондай-ақ құрамында флавоноидтар мен фенолкарбон қышқылдарының болуы, G.15 субстанциясының гепатопротекторлы белсенділікке ие деген болжамға және осы зерттеу жұмысын жүргізуге негіз болды

2. ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу материалдары және объектілері

2.1.1 Зерттеу материалдары

Сараптамаға салмағы 220-250 г. болатын 140 ақ тексіз ер жынысты егеуқұйрықтар алынды. Жануарлар Астана қаласының медицина университетінің виварийынан жеткізілді. Жануарларды күту және зерттеу жүргізу тәжірибелік мақсаттар үшін алынған омыртқалы жануарларды қорғау принципіне негізделген Хельсинки декларациясына сәйкес жүргізілді. Жануарлар жалпы қабылданған нормадағы шарттар бойынша: температура 21 ± 20 С, ылғалдылық 50 ± 10 %, жасанды жарықтық 12:12 жағдайында ұсталды. Тәжірибе алдында және тәжірибе барысында егеуқұйрықтар ағаш қиқымдары төселген торларда стандартты тамақтану тәртібінде, қалаған уақытында су іше алатындай жағдайда асырап бағылды. Барлық тәжірибелік жұмыстар күннің бірінші жартысында жасалды. Тәжірибелік егеуқұйрықтар рандомизация жолы арқылы 14 егеуқұйрықтан 5 топқа бөлінді. Зерттеуге жануарларды қосудың негізгі критерийлері: салмағы 220-250 г-нан кем емес, жүнді тері қабаты - тегіс, жылтырлаған, алопеция ошақтары жоқ, тістері сақталған, көрініп тұрған шырышты қабаттары бозғылт түсті, жылтыр, жүріс-тұрысы және жалпы жағдайы–тамақтану және қозғалыс динамикасы белсенді егеуқұйрықтар алынды.

2.1.2 Зерттеу объектілері

Субстанцияның сипаттамасы

G.15 субстанциясы Қарақұмық тұқымдастығының жапырақсыз Жүзгүн өсімдігінен бөлініп алынды. Бұл тұқымдастық өсімдіктерінің құрамында ББЗ-дың әр түрлі топтарының табиғи қосылыстары: флавоноидтер, иілік заттар, терпеноидтер, амин қышқылдары, көмірсулар, микроэлементтер, эфир майлар бар. G.15 субстанция қоңыр түсті, иіссіз, суда аз еритін, спиртте жақсы еритін ұнтақ болып табылады. Осы біздің магистрлік жұмысымызда субстанцияның бауырдың морфофункционалды жағдайына әсері зерттелетін болғандықтан, бауырға спирттің уытты әсерлерін төмендету үшін еріткіш ретінде физиологиялық ерітінді қолданылып, пероральді енгізуге арналған суспензия дайындалды. Бұған дейін G.15 субстанциясының уыттылығы зерттеліп, төмен екенділігі анықталды. Сондықтан оның бауырдың морфофункционалды жағдайына әсерін зерттеу үшін егеуқұйрықтардың салмағына 50 мг/кг мөлшері алынды. Субстанцияны осы мөлшерде қолданған кезінде бауырға қорғағыштық әсер көрсетпегендіктен біз оның мөлшерін салыстыру препаратының мөлшеріне эквивалент ретінде, яғни 200 мг/кг мөлшерінде алып әрі қарай зерттедік.

Салыстыру препараты

Салыстырмалы препарат ретінде Болгариялық «Софарма» фирмасының препараты -карсил алынды. Оның өсімдіктекті белсенді құрамды бөлігі шұбар алатікен (*Silybum marianum*) өсімдігінің сығындысынан алынған Силимарин болып табылады. Препарат гепатопротекторлы және антитоксикалық әсер көрсетеді. Карсил препараты 200 мг/кг мөлшерінде тәулігіне бір рет пероралды енгізілді.

2.2 Зерттеу әдістері

2.2.1 Егеуқұйрықтарда парацетамолмен шақырылған гепатит үлгісі

Жедел дәрілік гепатит үлгісі парацетамол препаратын егеуқұйрықтардың салмағына 2500 мг/кг мөлшерінде үш күн бойы тәулігіне бір рет зонд арқылы асқазанға енгізу жолымен алынды [85]. Тәжірибелік егеуқұйрықтар 14 егеуқұйрықтан 5 топқа бөлінді:

1- интактты топ, жануарларға үш күн қатарынан 1 мл-ден физиологиялық ерітіндінің эквивалентті көлемде зонд арқылы энтеральді енгізілді;

2- бақылау тобы, жануарларға үш күн бойы зонд арқылы асқазанға 2500 мг/кг мөлшеріндегі парацетамол препараты енгізілді;

3- салыстармалы топ, салыстыру препараты ретінде карсил 200 мг/кг мөлшерінде парацетамолды енгізгенге дейін бір сағат бұрын берілді;

4- тәжірибелік топ, үш күн бойы G.15 субстанциясының 50 мг/кг мөлшерін парацетамолды енгізгенге дейін бір сағат бұрын қабылдаған жануарлар тобы;

5- тәжірибелік топ, үш күн бойы G.15 субстанциясының 200 мг/кг мөлшерін парацетамолды енгізгенге дейін бір сағат бұрын қабылдаған жануарлар тобы.

Парацетамолды соңғы рет енгізгеннен кейін 24 соң егеуқұйрықтардың қан сарысуы және бауыр тіні зерттеуге алынды

2.2.2 Егеуқұйрықтарда алкогольді гепатит үлгісі

Бауырдың алкогольмен жедел зақымдануы И.Д. Мансуров әдісі бойынша жүзеге асырылды [86].

1- интактты топ, жануарларға 1 мл-ден физиологиялық ерітіндінің эквивалентті көлемі зонд арқылы энтеральді енгізілді;

2- бақылау тобы, жануарларға зонд арқылы асқазанға 40% этил спирті 0,7 мл мөлшерінде егеуқұйрықтардың 100 г салмағына енгізілді;

3- салыстармалы топ, Карсил препаратын 200 мг/кг мөлшерінде этил спирті енгізгенге дейін бір сағат бұрын берілді;

4- тәжірибелік топ, G.15 субстанциясының 50 мг/кг мөлшерін этил спирті енгізгенге дейін бір сағат бұрын қабылдаған жануарлар тобы;

5- тәжірибелік топ, G.15 субстанциясының 200 мг/кг мөлшерін этил спирті енгізгенге дейін бір сағат бұрын қабылдаған жануарлар тобы.

2.2.3 Тәжірибелік жануарлардың қан сарысуын биохимиялық зерттеу

Барлық топтарда қан сарысуының биохимиялық көрсеткіштерінің: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), сілтілі фосфатаза (СФ), гаммаглутаматтранспептидаза (ГГТП), жалпы ақуыз және жалпы билирубиннің белсенділіктері тексерілді. Бұл көрсеткіштердің өзгерістері бауырдағы цитолитикалық және холестаздық үрдістер мен заталмасулық бұзылыстардың айқындылығын көрсетеді. Биохимиялық зерттеу әдістері жалпы фармакология кафедрасының зертханасында биохимиялық анализатор Monza (Randox Laboratories Ltd, Великобритания) үлгісінде жүргізілді.

2.2.4 Тәжірибелік жануарлардың бауыр тінің морфологиялық зерттеу

Биохимиялық және морфофункционалдық көрсеткіштердің тәуліктік өзгерістерінің алдын алу үшін жануарлардың эвтаназиясын бір уақытта (таңертеңгі сағат 09-11 кезінде) жүргізілді. Гистологиялық зерттеулерді жүргізу үшін тәжірибелік жануарлардың бауыр тіндері 10% бормен бейтараптандырған формалин ерітіндісіне салынды. Тіндердің гистологиялық өңдеуін парафинге құю арқылы жалпы белгіленген әдіс бойынша жасалынды [87].

Морфологиялық зерттеулер «Астана медициналық университеті» АҚ, паталогиялық анатомия кафедрасының базасында профессор К.Б. Манекенованың көмегімен жүзеге асырылды.

2.2.5 Алынған көрсеткіштерді статистикалық өңдеу әдістері

Алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу MSExcel қосымшасын және «SPSS Statistics 20.0» статистикалық бағдарламасын қолдану арқылы жүзеге асырылды. Бақылау нәтижелері Колмогоров - Смирновтың бір реттік талдау критерийі бойынша қалыпты таралуға тексерілді. MSExcel бағдарламасының «Пакет анализа» қосымшасы арқылы сипаттау статистикасы жүргізілді. Өңделген нәтижелер бірқалыпты таралғандықтан орташа арифметикалық мән және орташа көрсеткіштің стандартты қате ($M \pm m$) түрінде көрсетілді. Топ аралық айырмашылықтардың сенімділік көрсеткіші бір факторлы дисперсті анализ арқылы анықталды, топ аралық айырмашылықтардың сенімділік көрсеткіші $p \leq 0,05$ деңгейінде анық деп саналды [88].

3. ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛДАУ

3.1 Егеуқұйрықтарда эксперименталды жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының бауырдың биохимиялық көрсеткіштерінің белсенділіктеріне және морфологиялық жағдайына әсерлерін зерттеу.

Бауырдың дәрілік заттармен зақымдануы – бұл дәрілік заттарды қабылдаудың нәтижесінде бауыр тінінің морфологиялық және функционалдық өзгерістері [89]. Жиі таралған гепатотоксикалық препараттарға мөлшерге тәуелді зақымдаушы әсер көрсететін парацетамол, стероидты емес қабынуға қарсы заттар, эстрогендер, анаболикалық стероидтар, антибиотиктер, туберкулезге қарсы заттар және т. б. жатады. Бауырдың дәрілік заттармен зақымдануының түрлеріне: жедел гепатит, созылмалы гепатит, стеатогепатит, холестаз, склероздық холангит, бауырдың гранулематозды зақымдануы, фиброз, цирроз, ісіктер (фокалды нодулярлы гиперплазия, аденома, гепатоцеллюлярлы карцинома) жатады [90].

Бауырлық трансаминаза, сілтілі фосфатаза (СФ) мен гаммаглутамилтранспептидазаның (ГГТП) ара қатынасына байланысты салыстырмалы түрде бауыр зақымдануының цитолиздік, холестаздық және аралас түрлері ажыратылады. Зақымданудың әрбір түрлері белгілі бір нысанның зақымдануларына сәйкес келеді, гепатоциттер зақымдалса цитолиз синдромы немесе өт капиллярлары зақымдануға ұшыраса холестаз синдромы дамиды. Сонымен қатар, холестаз гепатоциттердің тасымалдаушы жүйелері зақымданғанда да пайда болуы мүмкін, нәтижесінде өтке оның компоненттері түспейді. Цитолиз синдромы бауыр жасушаларының құрылымының бұзылуы салдарынан дамиды, кейбір жағдайларда тек жасуша мембранасы, бірақ жиі цитоплазмаға дейін таралып және тұтас жасуша зақымдануы байқалады. Цитолиз синдромы қан сарысуында ішкі трансаминазалық ферменттерінің белсенділігінің жоғарлауымен көрінеді. Цитолиз және холестаз синдромдарының дамуының молекулярлық механизмі эндоплазматикалық ретикулумда мембрана байланыстырғыш монооксигеназа ферментінің каталитикалық белсенділігінің өзгеруімен, митохондрияда энергетикалық үрдістердің төмендеуімен, мембрана байланыстырғыш потенциалдың азаюымен, ксенобиотиктер мен эндогенді метаболиттердің трансформациясының тежелуімен, тотығу фосфорлану үрдістерінің ажыратылуымен, ақуыз синтездерінің төмендеуімен, иондардың таралуының бұзылыстарымен, сонымен қатар липидтердің асқын тотығуының күшеюіне негізделген жасуша мембранасының зақымдануларына байланысты болады. Осы жоғарыда аталған бұзылыстар бауырдағы жасуша мембранасының тұтастығының және өткізгіштігінің өзгеруіне және сонымен байланысты организмнің тұтас биологиялық тотығу үрдістерінің бұзылыстарына әкеледі [91].

3.1.1 Эксперименталды парацетамолды жедел гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының цитолиз синдромының көрсеткіштеріне әсерлерін зерттеу

Осы жұмыста *Calligonum* өсімдігінен алынған фитосубстанцияның бауырдың морфофункционалды жағдайына әсерлерін зерттеу үшін парацетамолды гепатит үлгісі пайдаланылды. Бауырдың жедел зақымдану үлгісін парацетамолдың уытты мөлшерін қолдану арқылы жүзеге асырылды. Тәжірибелік егеуқұйрықтарға парацетамол препараты 2500 мг/кг мөлшерінде үш күн қатарынан тәулігіне бір рет энтеральды енгізілді. Зерттелуге алынған субстанция парацетамолды енгізер алдында бір сағат бұрын егеуқұйрықтарға 50мг/кг және 200 мг/кг мөлшерде енгізілді.

Парацетамолдың ықпалынан туындаған жедел гепатит кезінде цитолиз синдромының негізгі көрсеткіштері – АлАТ және АсАТ ферменттерінің белсенділіктерінің жоғарылауы көрінді, бұл гепатотоксиннің (парацетамол) әсерінен гепатоцит жасушаларының зақымдалғандығын көрсетеді.

Алынған нәтижелерді талқылау барысында 1-ші кестеде көрсетілгендей бақылау (парацетамол) тобында АлАТ және АсАТ көрсеткіштерінің деңгейлері интактты топтың көрсеткіштерімен салыстырғанда 4,2 және 2,7 есе жоғары болғаны анықталды ($p < 0,0001$), осылай трансаминазалық ферменттерінің жоғарлауы бауырдың жедел зақымдануларына және уытты гепатиттерге тән болып табылатын цитолиз синдромының даму айқындылығын дәлелдейді.

Жедел дәрілік гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде қолданғанда АлАТ және АсАТ белсенділіктері интактты топтың көрсеткіштерімен салыстырғанда 4,3 және 2,8 есе жоғарылау қарқындылығына ие болды ($p < 0,0001$), ал бақылау тобының көрсеткіштерімен салыстырғанда сенімді айырмашылық анықталған жоқ, $p = 0,945$ және $p = 0,627$ сәйкесінше болды ($p > 0,05$). G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде қолданғанда АлАТ және АсАТ көрсеткіштері G.15 субстанциясын 50 мг/кг мөлшерінде қолдану нәтижелерімен салыстырғанда сенімді айырмашылық байқалған жоқ, ал интактты топ егеуқұйрықтарының қан сарысуындағы ферменттердің белсенділіктерімен салыстырғанда АлАТ деңгейі 4,4 және АсАТ деңгейі 2,8 есеге дейін жоғары болды ($p < 0,0001$), бақылау тобының қан сарысуындағы көрсеткіштермен салыстырғанда айырмашылықтың сенімді көрсеткіші $p = 0,446$ және $p = 0,516$ болды ($p > 0,05$).

Салыстырмалы препарат карсилді қолдану барысында парацетамол препаратын енгізген кезінде цитолиз синдромының көрсеткіштерінің белсенділіктері бақылау тобының көрсеткіштерімен салыстырғанда айқын төмендегені анықталды, яғни АлАТ $101,07 \pm 3,12$ б/л және АсАТ $182,69 \pm 2,18$ б/л санын құрады ($p < 0,0001$), дегенімен цитолиз көрсеткіштері интактты топтың көрсеткіштерімен салыстырғанда шамалы жоғары болды, сәйкесінше ($p < 0,075$ және $p < 0,05$).

Кесте 1 - Жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы цитолиз көрсеткіштеріне әсері ($M \pm m$)

Көрсеткіш	Интакты топ n=14	Пар.гепатит (ПГ) бақылау тобы n=14	ПГ+ Карсил Салыстыру тобы n=14	ПГ+G.15 50 мг/кг Тәжірибелік топ n=14	ПГ.+G.15 200 мг/кг Тәжірибелік топ n=14
АлАТ (б/л)	92,85±3,13	392,64±18,8 $p_1 < 0,0001$	101,07±3,12 $p_1 < 0,075$ $p_2 > 0,0001$	401,35±11,90 $p_1 < 0,0001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,0001$	409,3±10,09 $p_1 < 0,0001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,0001$
АсАТ (б/л)	171,5±5,2	467,28±20,80 $p_1 < 0,0001$	182,69±2,18 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,0001$	474,5±21,99 $p_1 < 0,0001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,0001$	486,8±23,50 $p_1 < 0,0001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,0001$

Ескертпелер:

p_1 – интакты топпен салыстырғандағы айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші;

p_2 – бақылау тобымен салыстырғандағы айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші;

p_3 – салыстыру тобымен салыстырғандағы айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші;

Сонымен, биохимиялық зерттеу нәтижелері қорғаныштық мақсатта G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг және 200 мг/кг мөлшерлерінде қолданған кезде аминотрансфераза белсенділіктерінің деңгейлерінің төмендегенін көрсетті.

3.1.2 Эксперименталды парацетамолды жедел гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының холестаз синдромының көрсеткіштеріне әсері

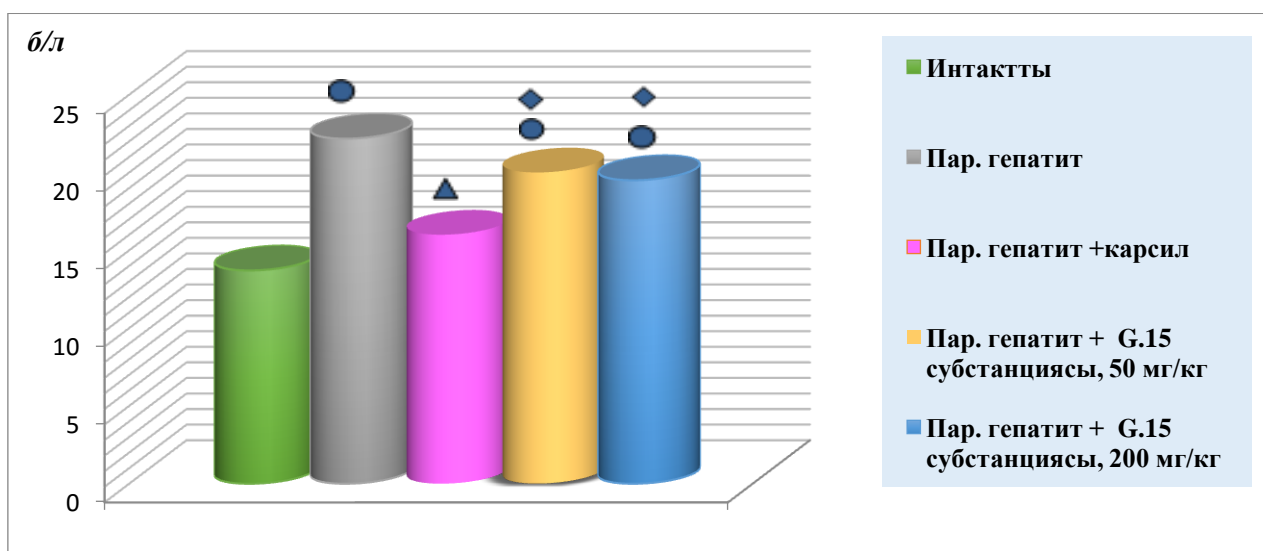
Гепатобилиарлы жүйенің зақымдануы кезінде жиі байқалатын маңызды синдромның бірі – холестаз болып табылады, бұл өт шығару жолдарының кез келген бөлігінде өттің синтезінің немесе ағуының бұзылуы болып табылады. Бауырішілік холестаздың даму механизмі негізінде жұқпалы агенттер мен уытты заттар, қабыну медиаторларының әсерінен гепатоцит мембраналарының өткізгіштігінің төмендеуі және липидтік құрамының өзгеруі, цитоскелет құрылысының бүтінділігінің, натрий және калий АТФ – аза және тасымалдаушы ақуыздардың синтезінің бұзылуы жатыр [92,93].

Бауырішілік холестаз бөлікішілік және бөлікаралық болуы мүмкін. Бөлікішілік холестаз жасуша ішілік органнелалардың зақымдануы нәтижесінде гепатоциттерде өттің өндірілуінің жеткіліксіздігіне негізделген, ал бөлікаралық холестаз бөлікаралық өт жолдарының деструкциясы нәтижесінде дамиды. Гепатоциттер базолатералды, каникулярлы және апикалды мембраналардан тұрады, каникулярлы мембранада ГГТП, СФ ферменттері орналасқан [94]. Осыған байланысты бауырішілік холестазды

анықтау үшін біз, осы синдромның маркерлары - СФ, ГГТП, жалпы билирубин деңгейлерін анықтадық

Тәжірибелік жануарларға парацетамол препаратын енгізген кезде қан сарысуында СФ деңгейі өсті. 2-ші суретте көрсетілгендей, жедел парацетамолды гепатит үлгіленген топта бұл көрсеткіштің деңгейі $22,14 \pm 1,0$ б/л дейін жетті және интактты топпен ($13,71 \pm 1,19$ б/л) салыстырғанда 1,6 есе жоғарлады ($p < 0,0001$), яғни холестаза синдромының дамығанын көрсетті.

Парацетамолды жедел гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг және 200 мг/кг мөлшерлерінде қолданғанда СФ деңгейі $20,07 \pm 0,88$ және $19,57 \pm 1,01$ б/л дейін сәйкесінше көтерілді, ал интактты топпен ($13,71 \pm 1,19$ б/л) салыстырғанда 1,5 және 1,4 есе жоғары болды ($p < 0,0001$), алайда бақылау тобымен ($22,14 \pm 1,0$ б/л) салыстырғанда ешқандай айырмашылықты көрсетпеді, $p = 0,134$ және $p = 0,083$ ($p > 0,05$) сәйкесінше болды. Жедел гепатит кезінде карсил препаратының әсерінен СФ деңгейі ($16,07 \pm 0,96$ б/л) бақылау тобымен салыстырғанда 1,4 есе төмендеді ($p < 0,0001$).



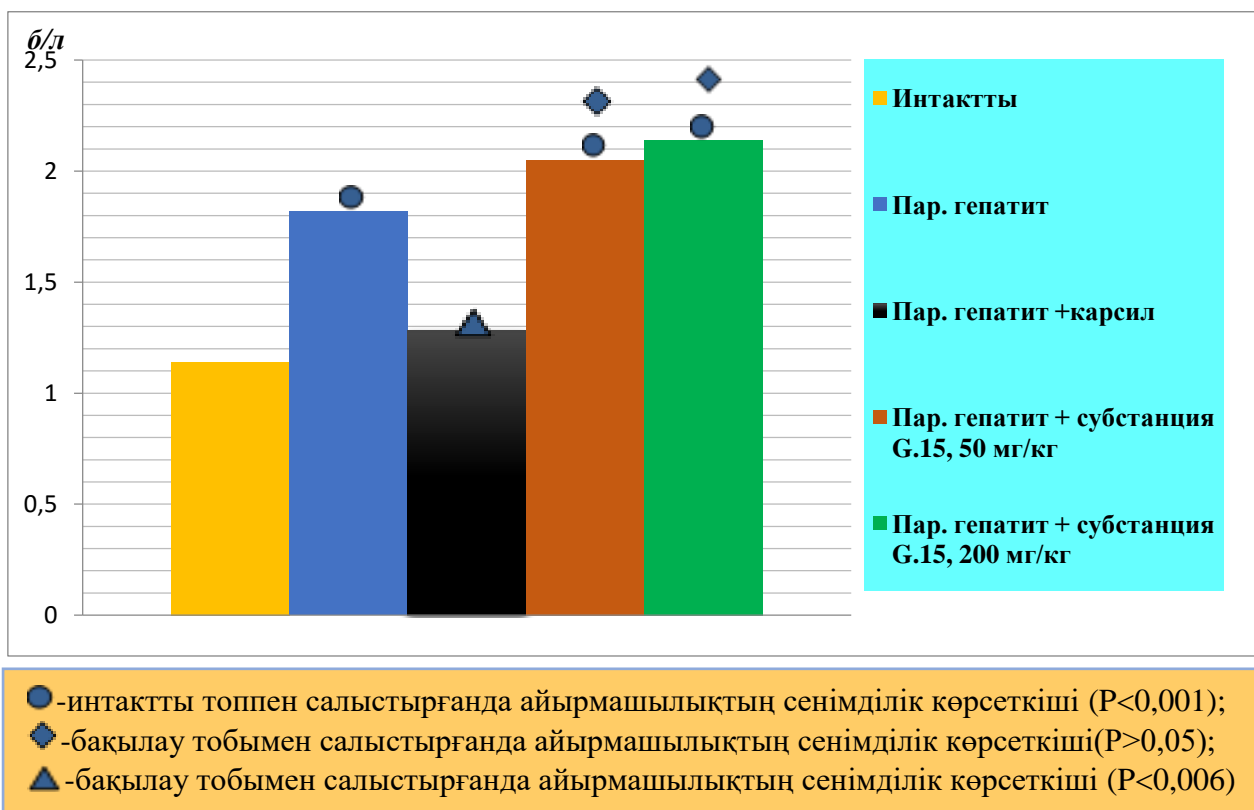
- -интактты топпен салыстырғанда айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші ($P < 0,0001$);
- ◆ - бақылау тобымен салыстырғанда айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші ($P > 0,05$)
- ▲ -бақылау тобымен салыстырғанда айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші ($P < 0,0001$)

Сурет 2 - Жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы СФ (б/л) көрсеткішінің белсенділігіне әсері

Сараптама барысында ГГТП көрсеткішін талқылаған кезінде бақылау тобының қан сарысуындағы бұл көрсеткіштің деңгейі ($1,8 \pm 0,14$ б/л) интактты топтың көрсеткішімен ($1,14 \pm 0,09$ б/л) салыстырғанда 1,6 есе жоғарылады ($p < 0,001$). Жедел гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолдану барысында ГГТП деңгейі интактты топтың көрсеткішіне қарағанда 1,8 есе дейін көтеріліп $2,05 \pm 0,13$ б/л санын

құрады және G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде енгізген кезінде 1,9 есе өсті ($2,14 \pm 0,15$ б/л) сәйкесінше ($p < 0,001$), бірақ бақылау тобының егеуқұйрықтарының қан сарысуындағы ГТП деңгейімен салыстырғанда айырмашылық анықталған жоқ, сәйкесінше $p = 0,250$ және $p = 0,214$ ($p > 0,05$) болды.

Карсил препаратын жедел гепатит кезінде алдын ала қолданған кезінде бұл көрсеткіш бақылау тобының қан сарысуындағы ГТП белсенділігімен салыстырғанда сенімді түрде 1,4 есеге төмендеп, $1,28 \pm 0,10$ б/л санына жетті ($p < 0,006$) болды (сурет 3).

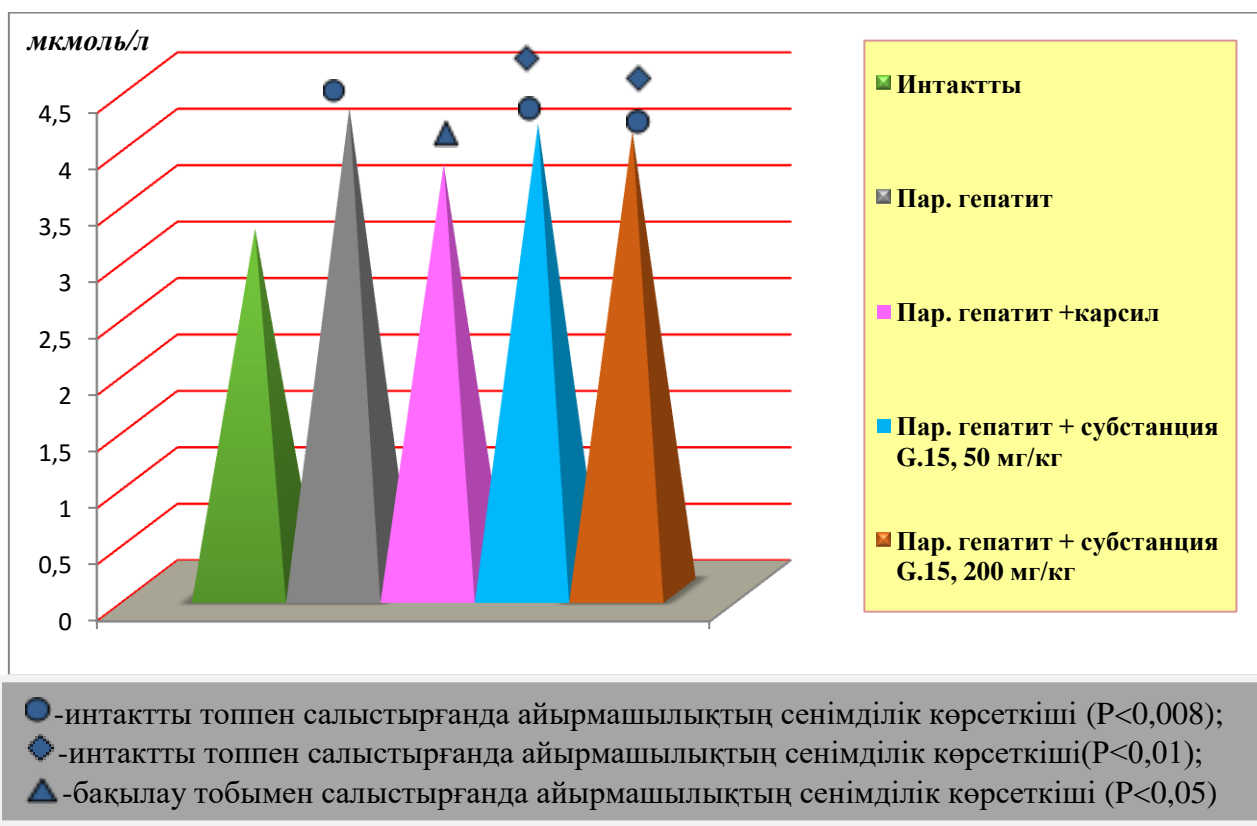


Сурет 3 - Жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы ГТП (б/л) көрсеткішінің белсенділігіне әсері

Жедел парацетамолды гепатитті үлгілеу жалпы билирубин деңгейінің өзгерістерімен сипатталды. Жедел гепатит дамыған егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы жалпы билирубин концентрациясы $4,28 \pm 0,28$ мкмоль/л санына дейін жоғарлауы, қаннан бауыр жасушалары арқылы билирубин резорбциясының төмендегенін және оның глюкурон қышқылымен байланысуымен ағзадан шығарылуының бұзылғандығын көрсетеді. Бұл кезде бақылау тобындағы жалпы билирубин деңгейі интакты топ жануарларының көрсеткішімен салыстырғанда ($3,21 \pm 0,23$ мкмоль/л) 1,3 есеге дейін көтерілді ($p < 0,008$).

G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде қолдану барысындағы парацетамолмен шақырылған гепатит кезінде жалпы билирубин деңгейі $4,14 \pm 0,40$ және $4,07 \pm 0,32$ мкмоль/л дейін көтерілді сәйкесінше, ал интактты топ жануарларының қан сарысуындағы жалпы билирубин концентрациясымен салыстырғанда 1,3 есе жоғарлады ($p < 0,01$), сонымен қатар бақылау тобының көрсеткіштерімен салыстырғанда сенімді айырмашылық анықталған жоқ, $p = 0,775$ және $p = 0,623$ сәйкесінше ($p > 0,05$).

Салыстыру препараты карсилді алдын ала жедел гепатит кезінде қолдану барысында жалпы билирубин деңгейінің бақылау тобымен салыстырғанда төмендеуі байқалмады, сенімділік көрсеткіші $p = 0,238$ ($p > 0,05$) тең болды (сурет 4)



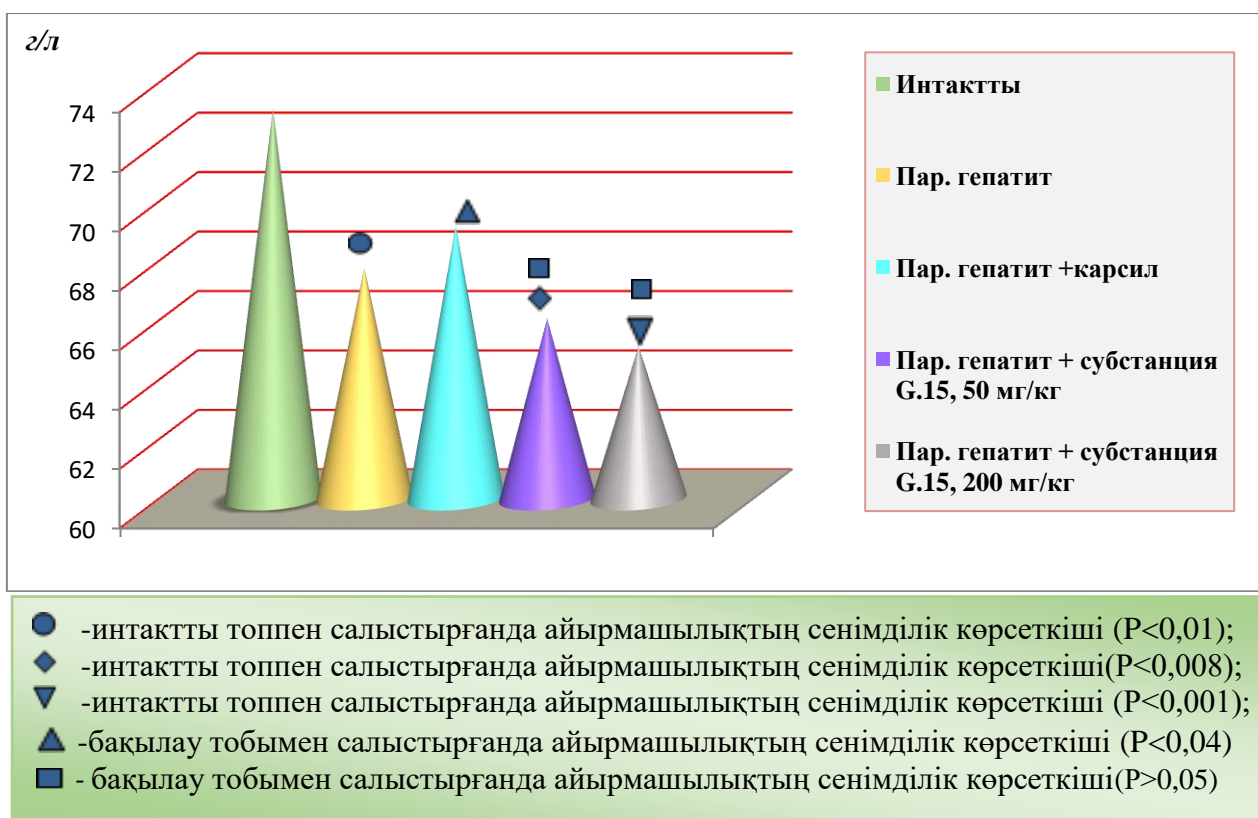
Сурет 4 - Жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы жалпы билирубин (мкмоль/л) көрсеткішінің деңгейіне әсері

Сонымен, зерттеу нәтижелері жедел парацетамолды гепатитті үлгілеген кезде холестаз синдромы белгілерінің жоғарлауын көрсетті. Алайда қорғаныс мақсатында қолданған G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде гепатотоксиннің әсерінен бауырдың зақымдануын төмендете алмады.

3.1.3 Эксперименталды парацетамолды жедел гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының бауырдың синтетикалық үрдісінің жетіспеушілік синдромына әсері

Парацетамолды жедел гепатит кезінде бауыр қызметтерінің бұзылуы нәтижесінде жалпы ақуыз деңгейінің төмендеуі байқалды. Бақылау тобында жалпы ақуыз деңгейі $67,85 \pm 1,5$ г/л дейін төмендеп, интактты топ көрсеткішімен ($73,14 \pm 1,32$ г/л) салыстырғанда 1,07 есе төмен болғандығы анықталды.

G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде қолданғанда жалпы ақуыз деңгейі интактты топпен салыстырғанда 1,1 есе төмендеді ($66,07 \pm 2,09$ және $73,14 \pm 1,32$ г/л сәйкесінше, $p < 0,008$), ал бақылау тобымен салыстырғанда 1,02 есе азайды ($66,07 \pm 2,09$ және $67,85 \pm 1,5$ г/л сәйкесінше, $p = 0,495$, $p > 0,05$). G.15 субстанциясын 200 мг/кг мөлшерінде қолданғанда жалпы ақуыз деңгейі интактты топпен салыстырғанда 1,1 есеге дейін төмендеді ($65,14 \pm 1,75$ және $73,14 \pm 1,32$ г/л сәйкесінше, $p < 0,001$), бірақ бақылау топпен салыстырғанда 1,04 есе төмендеді ($65,14 \pm 1,75$ және $67,85 \pm 1,5$ г/л сәйкесінше, $p = 0,252$, $p > 0,05$), (сурет 5).



Сурет 5 - Жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы жалпы ақуыз (г/л) деңгейіне әсері

Жедел уытты парацетамолды гепатит кезінде карсил препаратын алдын ала қорғаным мақсатында қолданғанда егеуқұйрықтардың қан сарысуында

жалпы ақуыз көрсеткішінің деңгейі $69,21 \pm 1,72$ г/л санына дейін жоғарылады, ал бақылау топ жануарларының көрсеткішімен салыстырғанда 1,02 есе өсті, $p < 0,04$.

Сонымен, жедел парацетамолды гепатит кезінде гепатоциттерде синтетикалық үрдістердің төмендегені байқалды. Ал қорғаныс мақсатында G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде қолдану бауырдың ақуыз синтездеу қызметін жоғарлата алмады.

3.1.4 Эксперименталды парацетамолды гепатит кезінде бауырдың ұйтты зақымдануының морфологиялық көріністері

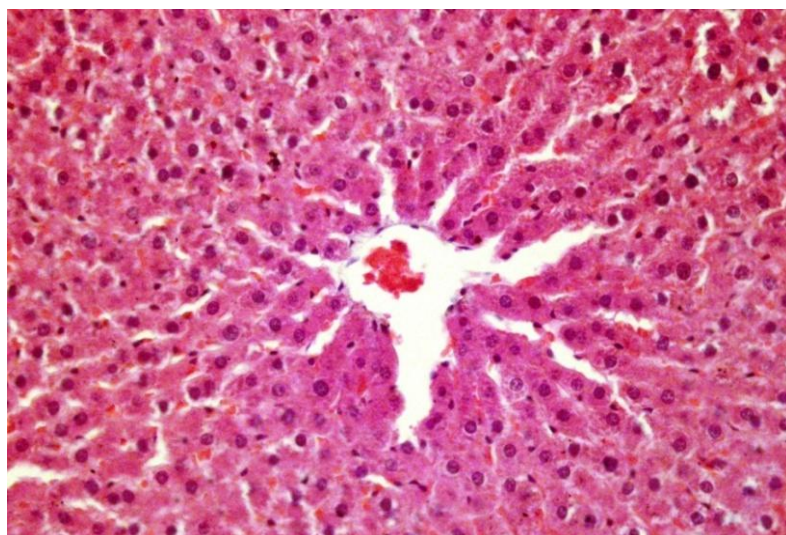
Жоғарыда көрсетілген барлық биохимиялық өзгерістердің барынша объективті дәлелі бауырдағы морфологиялық өзгерістер болып табылады, бірақ оған қарамастан гистологиялық зерттеу зақымданудың дәрілік этиологиясын анықтауға мүмкіндік бермейді.

Бауыр паренхимасының жасушаларының өзгеруі көптеген себептерден пайда болатын жедел гепатиттің әртүрлі формаларында дамиды. Бауырдың функционалды жетіспеушілігінің дамуы жасуша ішілік органеллалардың зақымданудың айқындылық дәрежесіне және гепатоциттердің некроздану деңгейіне сонымен қатар, қабынулық жасушалық реакциялардың белсенділігіне байланысты болып табылады.

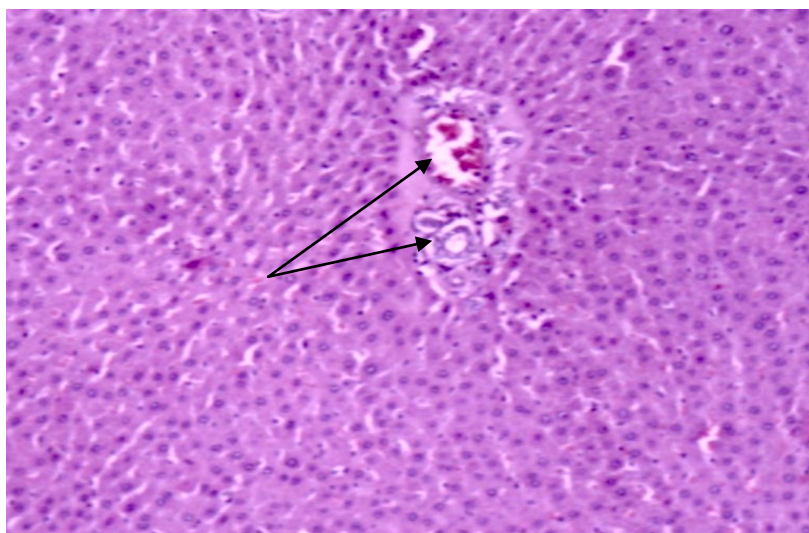
Парацетамол терапиялық мөлшерде қауіпсіз және тиімді стероидты емес қабынуға қарсы зат болып табылады, бірақ мөлшерден тыс қолдану бауырдың централобулярлы некрозымен жүретін бауырдың жедел зақымдануына әкеледі.

Эксперименталды парацетамолды гепатит кезінде егеуқұйрықтардың бауыр тініндегі дистрофиялық, некроздық және қабынуық үрдістердің айқындылық дәрежесін анықтау үшін барлық тәжірибелік топтардағы егеуқұйрықтардың бауыр тіндерінің морфологиялық зерттеулері 4-ші тәулікте жануарларды сараптамадан шығару арқылы өткізілді.

Интактты егеуқұйрықтардың бауырының макроскопиялық көрінісі тығыз эластикалық консистенцияда және қызыл-қоңыр түсті болды, ал гистологиялық құрылымы бауыр бөлікшелерінің бағаналық құрылысының сақталуымен, гепатоциттердің және оның ядроларының біркелкілігімен, ядрошықтарының болмауымен сипатталды. Бауырлық триада біркелкі таралған. Өт жолдарының эпителийлері бір қатарда орналасқан, қабыну белгілері анықталған жоқ (6,7 сурет).

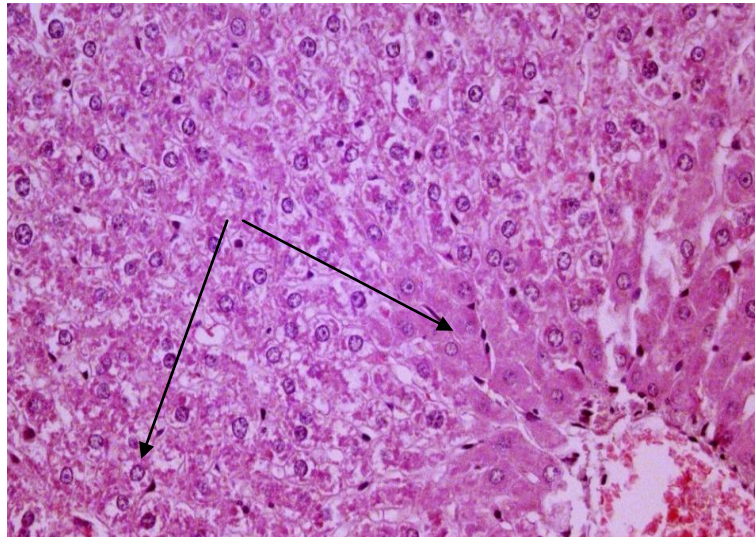


Сурет 6 – Интактты топ егеуқұйрықтарының бауыр тіңі: бауыр бөлікшелерінің бағаналық құрылысы сақталған, орталық веналардың аз дәрежеде қанға толуы, синусоидтар саңылау тәріздес. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.



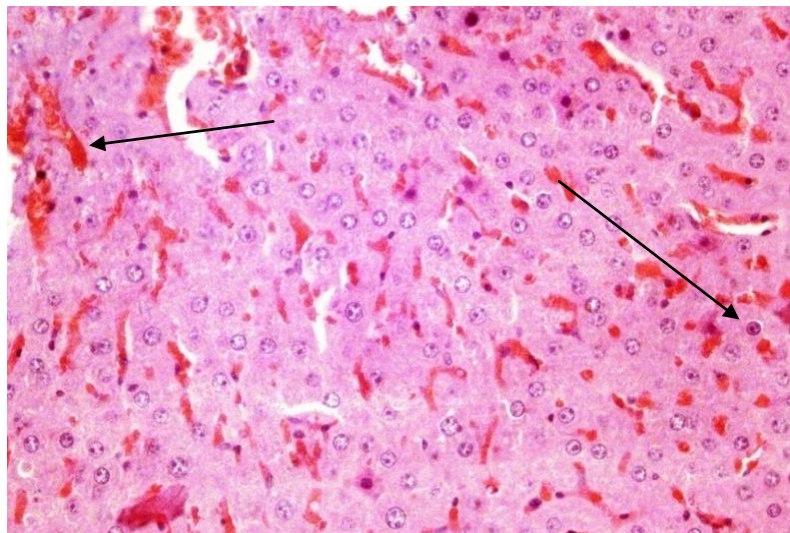
Сурет 7 - Интактты топ егеуқұйрықтарының бауыр тіңі: бауыр триадасы өзгеріссіз, өт жолдарының эпителийі бір қатарда орналасқан, жұқа қабатты, венозды тамырлардың аз дәрежеде қанға толуы. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

Парацетамолдың уытты әсерінен кейін сараптаманың 4-ші тәулігінде тәжірибелік егеуқұйрықтардың бауырларында жедел уытты гепатиттің морфологиялық белгілері анықталды. Бауыр бөлікшелері бағаналарының дисконкомплексациясының әсерінен бағаналық құрылымының және оның радиарлы бағытының бұзылыстарының ауқымды аймақтары байқалды. Бөлік орталығындағы орталық вена айналасында радиарлы құрылым жартылай сақталған (сурет 8).



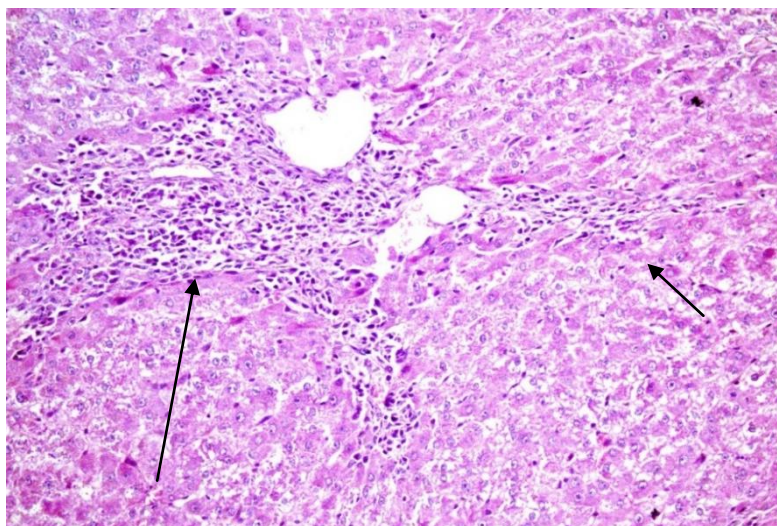
Сурет 8 - Парацетамолмен шақырылған гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіңі: бауыр бөлікшелерінің радиарлы құрылымының бұзылыстары және бағаналарының дисконплексаціясы (бөлік орталығындағы орталық вена айналасында радиарлы құрылым жартылай сақталған). Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

Айқындылығы біркелкі емес жедел дисциркуляторлы өзгерістердің көрінісі яғни, бөлік аралық строманың орталық көктамырларының және синусоидтардың жіті венозды қанға толуы байқалды. Кеңейген синусоидтарда эритроциттердің стазы көрінді, бауыр бөлікшелерінің ретикулярлы стромасында ұсақ ошақты диапедезді қан құйылулар орын алды (сурет 9).



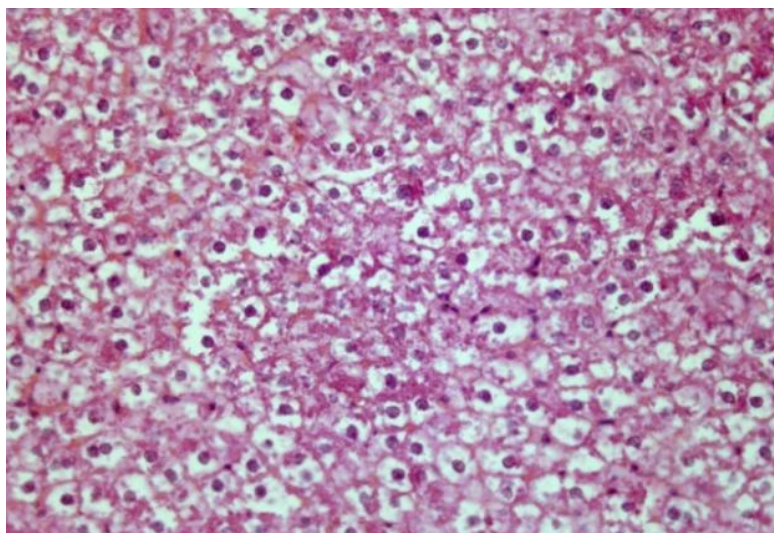
Сурет 9 - Парацетамолмен шақырылған гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіңі: бауыр бөлікшелерінің ретикулярлы стромасында ұсақ ошақты диапедезді қан құйылулар мен синусоидтардың кеңеюі және жіті қанға толуы. Синусоидтар қуысында лимфоциттер. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

Перипорталды жолдарда макрофаг, гистиоцит, плазмоцит және лимфоцит, фибробласттардың қатысуымен қабыну инфильтраттары байқалды. Сонымен бірге, қабыну инфильтратының жасушалары бауыр бөлікшелерінің қалыңына енуі көрінді. (сурет 10).



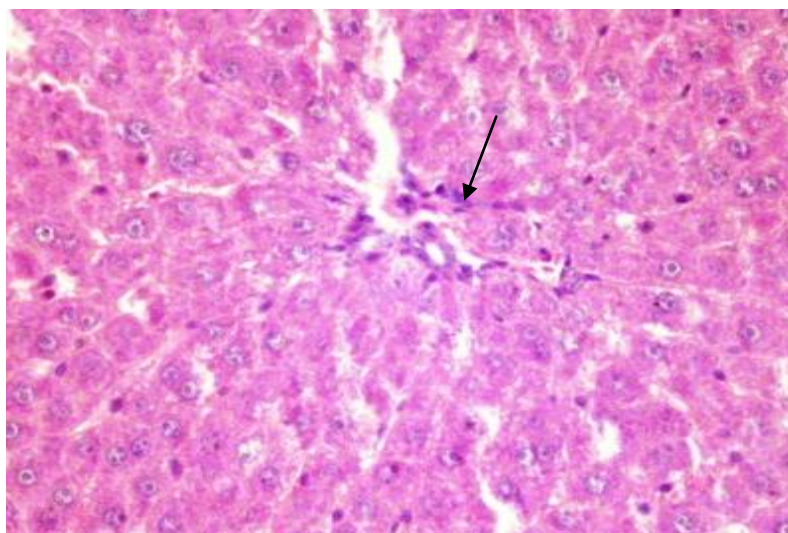
Сурет 10 - Парацетамолмен шақырылған гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіңі: перипорталды жолдарда полиморфты – жасушалық қабыну инфильтраттары және олардың бауыр бөлікшелерінің қалыңына енуі. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

Карсил препаратын қолдану барысында парацетамолды енгізген кезінде қабыну үрдісінің белсенділігінің төмендеуі байқалды. 11-суретте көрсетілгендей купфер жасушаларының біркелкі емес орташа деңгейдегі гиперплазиясы көрінді және бөлікше орталықтарындағы гепатоциттердің ақуызды дистрофиясы анықталды.



Сурет 11 - Карсил препаратын алдын ала қолданғанда парацетамолмен шақырылған гепатит кезіндегі егеуқұйрықтардың бауыр тіңі: Гепатоциттердің ақуызды вакуольді дистрофиясы. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

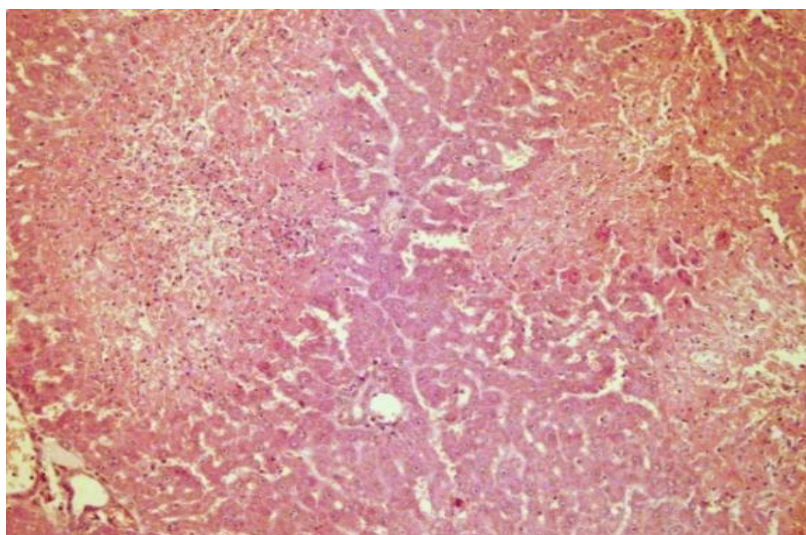
Кейбір жануарлардың бауыр бөлікшелерінің бағаналық құрылымы сақталған. Синусоидтардың бірдей емес қан толулары көрінді. Перипорталды жолдарда бірнеше лимфоциттер мен плазмоциттердің ұсақ шоғырлануы анықталды (сурет 12).



Сурет 12 - Карсил препаратын алдын ала қолданғанда парацетамолмен шақырылған гепатит кезіндегі егеуқұйрықтардың бауыр тіңі: перипорталды жолдарда бірнеше лимфоциттер мен плазмоциттердің ұсақ шоғырлануы. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

Сонымен, жедел парацетамолды гепатит кезінде қорғаныс мақсатында енгізілген карсил препаратының гепатопротекторлы әсері 4-ші тәулікте, дәрілік гепатиттің жедел қабыну компонентінің белсенділігінің төмендеуімен көрінді, сонымен қатар бауыр жасушаларының некроздары анықталған жоқ.

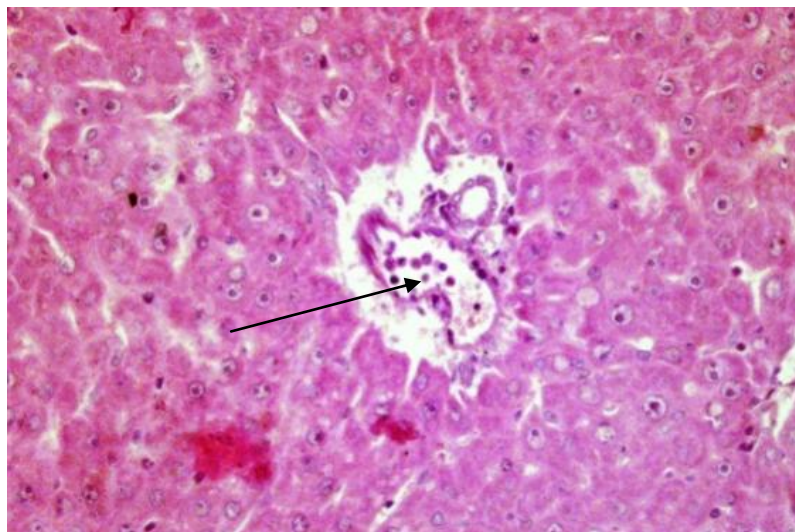
G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде парацетамол препаратынан алдын ала енгізген кезінде бауыр бөлікшелерінде көптеген некроз ошақтары және оның ретикулярлы стромасының лимфоцитарлы-лейкоцитарлы инфильтрациясы анықталды (сурет 13).



Сурет 13 - G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолданғанда парацетамолды гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіңі: бауыр паренхимасының көптеген некроз ошақтары. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

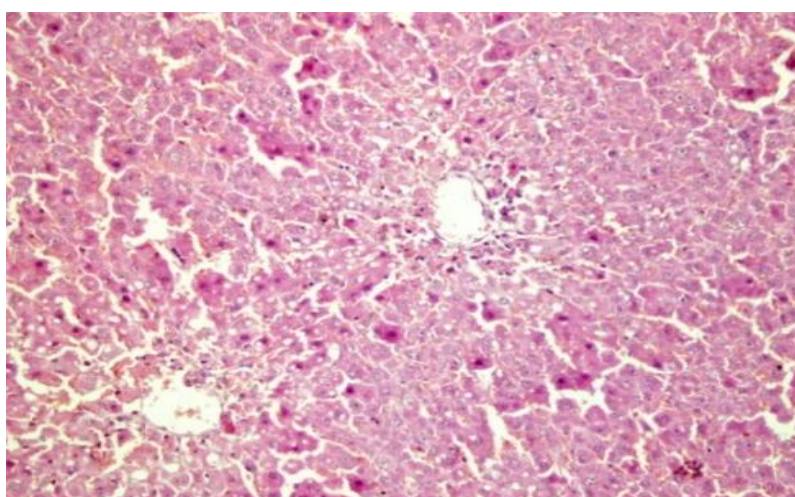
Ал қалған некроз жоқ аймақтарда 14-ші суретте көрсетілгендей артериолалар мен ұсақ вензды тамырлар қабырғасының фибриноидты ісінуі

және фиброзды некрозы, ретикулярлы строманың ісігі, купфер жасушаларының гиперплазиясы, сонымен қатар бауыр жасушаларының ақуызды және вакуольді дистрофиясы байқалды. Венозды тамырларда лейкоцит және лимфоцит араласқан эритроциттердің стазы, перипорталды және периваскулярлы аймақтардың айқын ісінуі анықталды.



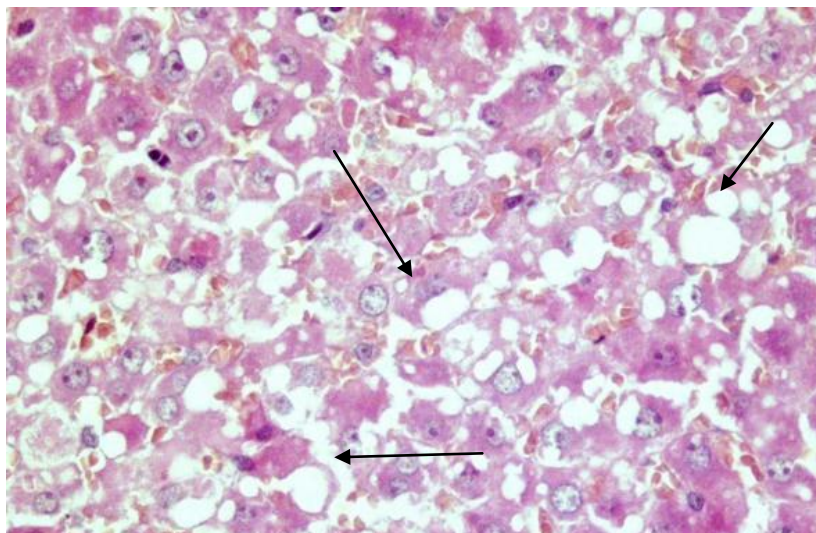
Сурет 14 - G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде қолданғанда парацетамолды гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіні: венозды тамырларда лейкоцит және лимфоцит араласқан эритроциттердің стазы. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде қолданғанда тәжірибелік жануарлардың бауыр тінінің бөлікшелерінде парацентральді аймақтарда синусоидтардың кеңеюі және эритроциттердің стазымен қанға толуымен байқалған бауыр бағаналарының бірнеше дисконкомплексация ошақтары анықталды (сурет 15)

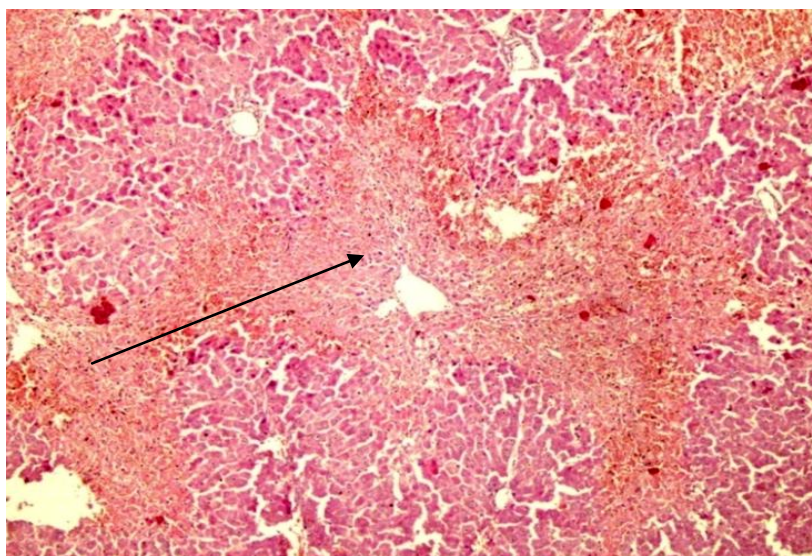


Сурет 15 - G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолданғанда парацетамолды гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіні: бауыр бөлікшелерінің парацентральді аймақтарында синусоидтардың біркелкі емес кеңеюі және лейкоцит және лимфоцитпен араласқан эритроцит стазы. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

Бауыр бөлікшелері бағаналарының дисконкомплексация аймақтарында орташа деңгейдегі лимфоциттердің инфильтрациясы байқалды. Парацентральді аймақтарда гепатоциттердің ұсақ және ірі тамшылы майлы дистрофия белгілері анықталды (сурет 16). Субкапсулярлы аймақта көптеген көпір тәріздес некроз ошақтары көрінді (сурет 17).



Сурет 16 - G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде колданғанда парацетамолды гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіңі: гепатоциттердің ұсақ және ірі тамшылы майлы дистрофия белгілері. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.



Сурет 17 - G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде колданғанда парацетамолды гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіңі, 4-ші тәулік: бауыр тінінің субкапсулярлы аймағында көптеген көпір тәріздес некроздар. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

Сонымен, алынған нәтижелерге сүйенсек G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде жедел парацетамолды гепатит үлгісінде колданған кезінде бауырға қорғаныш әсерін көрсетпейтіні анықталды, ол цитолитикалық ферменттердің, сілтілі фосфатаза

белсенділіктерінің жоғарлауымен, жалпы ақуыз деңгейінің төмендеуімен, сонымен қатар, тәжірибелік жануарлардың бауыр паренхимасында дистрофиялық және некроздық үрдістердің айқын морфологиялық белгілерінің болуымен сипатталды.

3.2 Егеуқұйрықтарда эксперименталды жедел алкогольді гепатит кезінде бауырдың биохимиялық көрсеткіштерінің белсенділіктеріне және морфологиялық жағдайына G.15 субстанцияның сулы суспензиясының әсерлерін зерттеу.

Бауырдың уытты зақымдануының ең жиі себептеріне алкогольді ішімдіктерді және дәрілік заттарды жиі қолдану жатады [95]. Этил спирті гепатотропты вирустармен қатар бүгінгі күнге дейін бауырдың жедел және созылмалы зақымдануларының жетекші этиологиялық факторы болып табылады [96].

Алкогольді ішімдіктің суррогаттарының әсерінен туындаған уытты гепатиттер бауырдың ауыр дәрежелі зақымдануларымен, атипиялық ағыммен және көріністермен, жоғары өлім көрсеткіштерімен сипатталады [97,98]. Бауыр ауруларының жалпы құрылымында алкогольмен зақымдану бауырдың алкогольді емес майлы ауруынан кейін екінші орында тұр.

Қосымша мәлімет алу үшін және зерттеліп отырған субстанцияның антигепатотоксикалық әсерінің бар екендігін анықтау үшін, біз осы субстанцияны белгілі гепатопротектор карсил препаратымен салыстыру арқылы бауырдың этанолмен жедел зақымдану үлгісінде әрі қарай зерттедік.

3.2.1G.15 субстанцияның сулы суспензиясының эксперименталды алкогольді гепатит кезінде цитолиз көрсеткіштеріне әсері

Алкогольді гепатит үлгісін алу үшін егеуқұйрықтарға 40% этил спиртіні 0,7 мл мөлшерде егеуқұйрықтардың 100 г салмағына зонд арқылы энтералды енгізілді. Тәжірибелік жануарлар 14 егеуқұйрықтан 5 топқа бөлінді. Салыстыру препараты – карсил және зерттеуге алынған субстанция 50 мг/кг және 200 мг/кг мөлшерлерінде этил спиртіні қолданар алдында бір сағат бұрын енгізілді. Субстанцияның бауыр қорғағыш әсерінің тиімділігі бауырдың зақымдалуында байқалатын негізгі патологиялық синдромдардың биохимиялық көрсеткіштерінің: цитолиз синдромының көрсеткіші – аминотрансфераза ферменттерінің белсенділігі; холестаза синдромының көрсеткіштері –СФ, ГГТП және жалпы билирубиннің, сонымен қатар синтетикалық үрдістің көрсеткіші жалпы ақуыздың қалпына келу деңгейлері бойынша бағаланды.

Жүргізілген зерттеу нәтижелері тәжірибелік жануарларға этил спиртіні енгізгенде жедел алкогольді гепатиттің дамитының көрсетті, оны цитолиз синдромының индикаторлары - АлАТ және АсАТ деңгейлерінің жоғарлағанынан көруге болады.

Цитолитикалық ферменттердің өзгерістеріне талдау жасау кезінде этанол қабылдаған топтың егеуқұйрықтарының қан сарысуындағы АлАТ көрсеткішінің деңгейі интактты топтың көрсеткішіне қарағанда 3,3 есе жоғарылағаны анықталды, яғни $308,92 \pm 6,28$ б/л санына дейін көтерілді, ал интактты топта $92,85 \pm 3,13$ б/л болды, ($p < 0,0001$).

G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде қолдану барысында этанолды енгізген кезінде АлАТ белсенділігі интактты топ көрсеткішімен салыстырғанда сенімді түрде 3,1 есе жоғары болды ($293,35 \pm 12,14$ б/л және $92,85 \pm 3,13$ б/л сәйкесінше, $p < 0,0001$), ал бақылау тобымен салыстырғанда айырмашылық анықталған жоқ, $p = 0,265$ тең болды ($p > 0,05$). G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде қолдану барысындағы жедел гепатит кезінде АлАТ белсенділігі G.15 субстанциясын 50 мг/кг мөлшерінде қолданған кезіндегі нәтижелерімен салыстырғанда нақты айырмашылық анықталған жоқ ($296,07 \pm 11,94$ б/л және $293,35 \pm 12,14$ б/л сәйкесінше), ал сау жануарлар тобының көрсеткішімен салыстырғанда 3,2 есеге дейін жоғары болды ($296,07 \pm 11,94$ б/л және $92,85 \pm 3,13$ б/л сәйкесінше $p < 0,0001$), бірақ бақылау тобымен салыстырғанда айырмашылықтың сенімді көрсеткіші анықталған жоқ, яғни $296,07 \pm 11,94$ б/л және $308,92 \pm 6,28$ б/л сәйкесінше, $p = 0,350$ болды ($p > 0,05$), (сурет 18).



Сурет18 - Жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы АлАТ(б/л) көрсеткішінің деңгейіне әсері

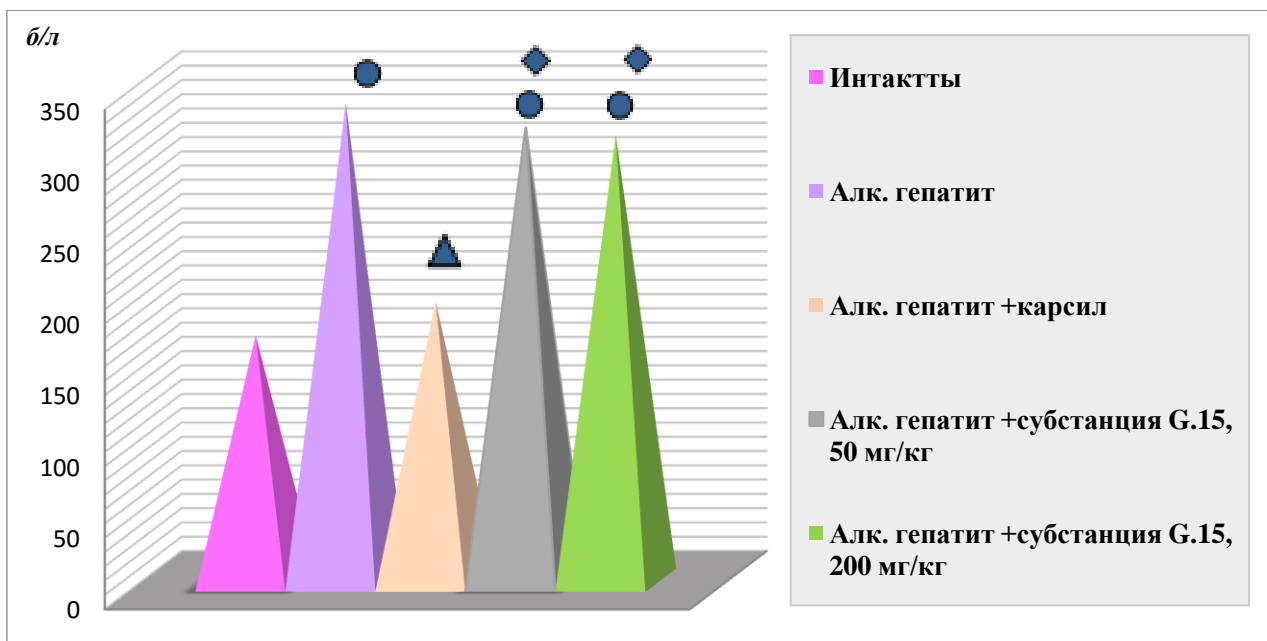
Этанол+карсил тобындағы егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы бұл көрсеткіштің деңгейінің айқын төмендегені байқалды, яғни бақылау топ егеуқұйрықтарының көрсеткіштерінің деңгейімен салыстырғанда АлАТ деңгейі 2,6 есе азайды ($119,57 \pm 8,07$ және $308,92 \pm 6,28$ б/л сәйкесінше, $p < 0,0001$), дегенімен интактты топ егеуқұйрықтарының көрсеткіштерімен салыстырғанда шамалы жоғары болды, ($119,57 \pm 8,07$ б/л және $92,85 \pm 3,13$ б/л, $p < 0,005$).

Цитолиз синдромының келесі көрсеткіші АсАТ белсенділігі келесідей өзгерістерге ұшырады. Бақылау тобындағы егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы АсАТ деңгейі интактты топтың егеуқұйрықтарының көрсеткішіне қарағанда 1,95 есе айқын жоғары болды ($334,5 \pm 11,89$ және $171,5 \pm 5,21$ б/л сәйкесінше, $p < 0,0001$).

Тәжірибелік топта G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолданғанда АсАТ көрсеткішінің белсенділігі интактты топ егеуқұйрықтарының көрсеткішімен салыстырғанда 1,85 есеге дейін көтерілді ($317,78 \pm 12,35$ және $171,5 \pm 5,21$ б/л сәйкесінше, $p < 0,0001$), ал бақылау топ егеуқұйрықтарының қан сарысуындағы АсАТ көрсеткішінің деңгейіне қарағанда нақты айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші анықталған жоқ ($317,78 \pm 12,35$ б/л және $334,5 \pm 11,89$ б/л сәйкесінше, $p = 0,337$ яғни $p > 0,05$).

Келесі тәжірибелік топта G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолданғанда АсАТ көрсеткішінің белсенділігі G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде қолданғанда кездегі АсАТ көрсеткішінің деңгейімен салыстырғанда айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші байқалмады ($312,07 \pm 9,16$ б/л және $317,78 \pm 12,35$ б/л сәйкесінше), сонымен қатар бақылау топ егеуқұйрықтарының қан сарысуындағы АсАТ көрсеткішінің деңгейімен салыстырғанда да айырмашылықтың сенімді көрсеткіші анықталмады ($312,07 \pm 9,16$ б/л және $334,5 \pm 11,89$ б/л сәйкесінше, $p = 0,146$ тең болды, яғни $p > 0,05$), дегенімен интактты топ жануарларының көрсеткіштерімен салыстырғанда 1,8 есе жоғары болды ($312,07 \pm 9,16$ және $171,5 \pm 5,21$ б/л сәйкесінше, $p < 0,0001$).

Салыстыру тобының егеуқұйрықтарында АсАТ деңгейі бақылау топ көрсеткішімен салыстырғанда 1,7 есе төмендеді ($195,42 \pm 7,98$ және $334,5 \pm 11,89$ б/л сәйкесінше, $p < 0,0001$), бірақ интактты топ жануарларының қан сарысуындағы АсАТ көрсеткішінің белсенділігі біршама жоғары болды ($195,42 \pm 7,98$ б/л және $171,5 \pm 5,21$ б/л сәйкесінше, $p < 0,01$), (сурет 19).



- - интакты топпен салыстырғанда айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші ($P < 0,0001$);
- ◆ - бақылау тобымен салыстырғанда айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші ($P > 0,05$);
- ▲ - бақылау тобымен салыстырғанда айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші ($P < 0,0001$);

Сурет 19 - Жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы АсАТ (б/л) көрсеткішінің деңгейіне әсері

Сонымен, жедел алкогольді гепатит кезінде гиперферментемияның айқын биохимиялық көріністері байқалды, ол бауырдың уытты зақымдануының белгісі болып табылады. Жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде қорғаныштық мақсатта қолданған кезде цитоллиз синдромын көрсететін АЛАТ және АсАТ белсенділіктерінің деңгейлері сау жануарлардың қан сарысуындағы көрсеткіштерінен едәуір жоғары болды, яғни G.15 субстанциясы этил спиртінің әсерінен пайда болатын цитоллиз синдромының алдын ала алмағаны анықталды.

3.2.2G.15 субстанцияның сулы суспензиясының эксперименталды алкогольді гепатит кезінде холестаза көрсеткіштеріне әсері

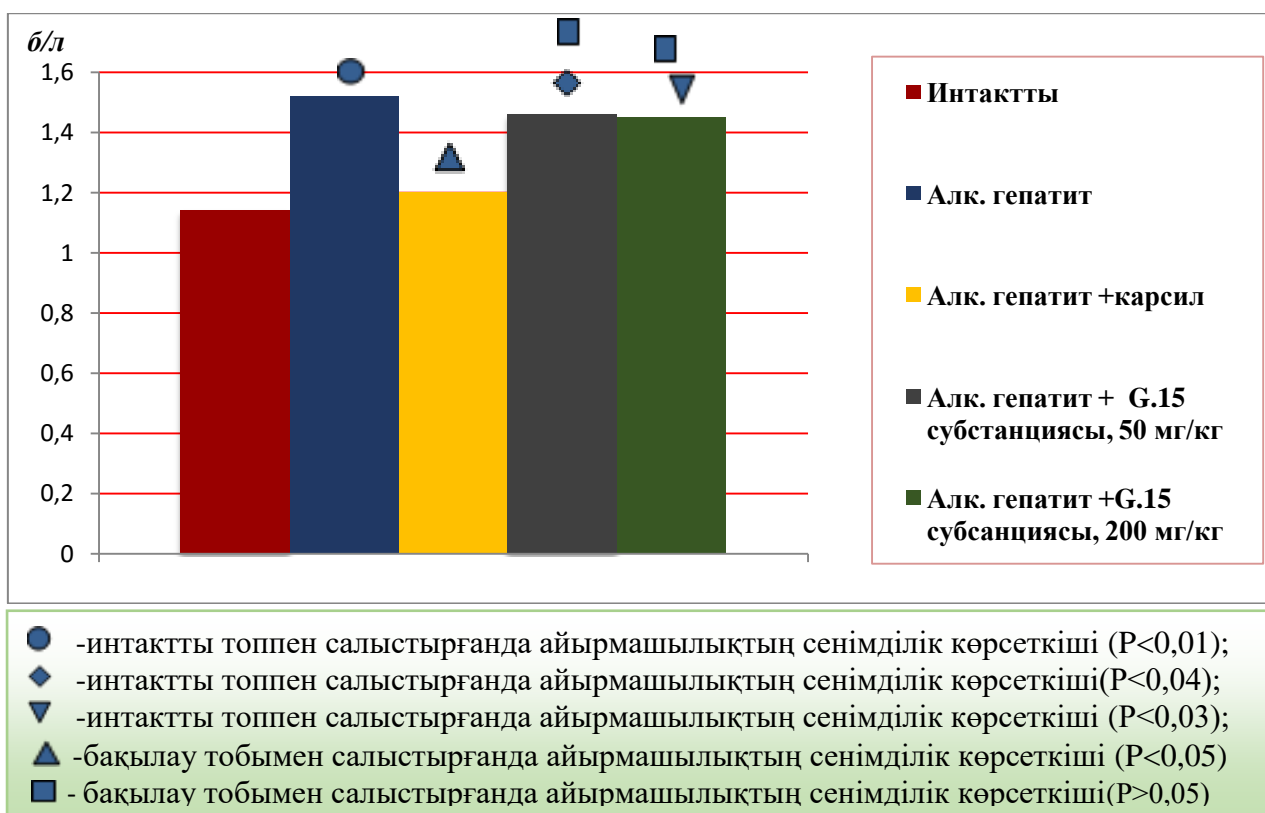
Тәжірибелік жедел алкогольді гепатитті үлгілеген кезінде бауырішілік холестаза синдромының биохимиялық белгілері – ГГТП, СФ және жалпы билирубин көрсеткіштерінің белсенділігі жоғарлағаны байқалды.

Сау жануарлар тобының қан сарысуындағы ГГТП көрсеткішінің деңгейі $1,14 \pm 0,09$ б/л болса, жедел алкогольді гепатит кезінде бұл көрсеткіштің деңгейі $1,52 \pm 0,11$ б/л болды, яғни интакты топқа қарағанда 1,3 есеге дейін жоғарылады ($p < 0,01$).

Тәжірибелік топта G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде қолданған кезінде ГТПП көрсеткішінің белсенділігі сау жануарлар тобының қан сарысуының көрсеткішімен салыстырғанда 1,3 есе жоғары болды ($1,46 \pm 0,11$ б/л қарсы $1,14 \pm 0,09$ б/л, $p < 0,04$), ал бақылау тобының қан сарысуындағы ГТПП көрсеткішінің белсенділігімен салыстырғанда айырмашылықтың сенімді көрсеткіші анықталған жоқ, яғни $p = 0,689$ ($p > 0,05$) болды.

G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде қолдану барысында этанолды енгізген кезінде ГТПП көрсеткішінің белсенділігі сау жануарлар тобының көрсеткішімен салыстырғанда 1,3 есеге дейін жоғарылады ($1,45 \pm 0,09$ б/л қарсы $1,14 \pm 0,09$ б/л, $p < 0,03$), ал бақылау топ егеуқұйрықтарының қан сарысуындағы ГТПП көрсеткішінің деңгейімен салыстырғанда нақты айырмашылықтың сенімді көрсеткіші анықталған жоқ, яғни $p = 0,599$ ($p > 0,05$) болды.

Салыстыру тобында карсил препаратын қолданған кезінде этанолды пайдаланғанда ГТПП көрсеткішінің деңгейі бақылау тобының көрсеткішімен салыстырғанда 1,3 есе төмен болғаны анықталды ($1,20 \pm 0,10$ б/л қарсы $1,52 \pm 0,11$ б/л, $p < 0,05$), (сурет 20).



Сурет 20 - Жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы ГТПП (б/л) көрсеткішінің деңгейіне әсері

Холестаза синдромы, сонымен қатар СФ экскреторлық ферментінің жоғарлауымен көрінеді. Жедел алкогольді гепатит үлгіленген егеуқұйрықтар

тобының қан сарысуындағы СФ деңгейі, 2-ші кестеде көрсетілгендей интактты топ жануарларының көрсеткіштеріне қарағанда 1,3 есе жоғары болды, яғни $13,71 \pm 1,19$ б/л қарсы $17,92 \pm 0,77$ б/л санына дейін жетті ($p < 0,007$).

G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде қолдану барысында этанолды енгізгенде бұл көрсеткіштің деңгейі интактты топ жануарларының көрсеткішімен салыстырғанда 1,2 есе жоғары болды ($16,35 \pm 0,82$ және $13,71 \pm 1,19$ б/л, $p = 0,08$, $p > 0,05$), бақылау тобының көрсеткішімен салыстырғанда айырмашылық анықталған жоқ, $p = 0,176$ ($p > 0,05$) болды. G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде қолданған тәжірибелік топта СФ деңгейі сау жануарлар тобының көрсеткішімен салыстырғанда 1,2 есе жоғарылады ($16,85 \pm 0,95$ және $13,71 \pm 1,19$ б/л сәйкесінше, $p < 0,05$), ал бақылау топ жануарларының көрсеткішімен салыстырғанда айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші болған жоқ, $p = 0,393$ ($p > 0,05$) болды.

Салыстыру тобының егеуқұйрықтарының қан сарысуындағы СФ деңгейі бақылау топ жануарларының көрсеткішімен салыстырғанда 1,1 есе төмендеді ($15,71 \pm 0,56$ және $13,71 \pm 1,19$ б/л сәйкесінше), $p < 0,02$ болды.

Жалпы билирубин белсенділігін талқылау кезінде бақылау тобында бұл көрсеткіштің деңгейі ($4,07 \pm 0,30$ мкмоль/л) интактты топпен ($3,21 \pm 0,23$ мкмоль/л) салыстырғанда 1,2 есе жоғары болды, $p < 0,03$. Жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанциясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолдану барысында жалпы билирубин деңгейі $4,14 \pm 0,31$ мкмоль/л санын құрады, бұл интактты топпен салыстырғанда 1,3 есеге дейін көтерілді ($p < 0,02$). G.15 субстанциясын 200 мг/кг мөлшерінде қолданған кезінде жалпы билирубин деңгейі $3,92 \pm 0,35$ мкмоль/л болды, яғни бұл интактты топпен салыстырғанда 1,3 есеге дейін өсті ($p = 0,1$ болды, яғни $p > 0,05$), (кесте 2).

Кесте 2 - Алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы СФ (б/л) және жалпы билирубин (мкмоль/л) деңгейлеріне әсері ($M \pm m$)

Көрсеткіш	1 топ Интактты	2 топ алкогольді гепатит (АГ)	3 топ АГ+ карсил	4 топ АГ+ G.15 50 мг/кг	5 топ АГ+ G.15 200 мг/кг
СФ (б/л)	$13,71 \pm 1,19$	$17,92 \pm 0,77$ $p < 0,007$	$15,71 \pm 0,56$ $p_1 < 0,02$	$16,35 \pm 0,82$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$16,85 \pm 0,95$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
Жалпы билирубин (мкмоль/л)	$3,21 \pm 0,23$	$4,07 \pm 0,30$ $p < 0,03$	$3,5 \pm 0,25$ $p_1 > 0,05$	$4,14 \pm 0,31$ $p < 0,02$ $p_1 > 0,05$	$3,92 \pm 0,35$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Ескертпелер:

p – интактты топпен салыстырғанда айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші

p₁ – бақылау тобымен салыстырғанда айырмашылықтың сенімділік көрсеткіші

Зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, жедел гепатитті үлгілеген кезде этиологиялық факторына қарамастан холестаз синдромының белгілері байқалатынын пайымдауға болады. G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде қолдану холестаз синдромының көрінісін төмендете алмады.

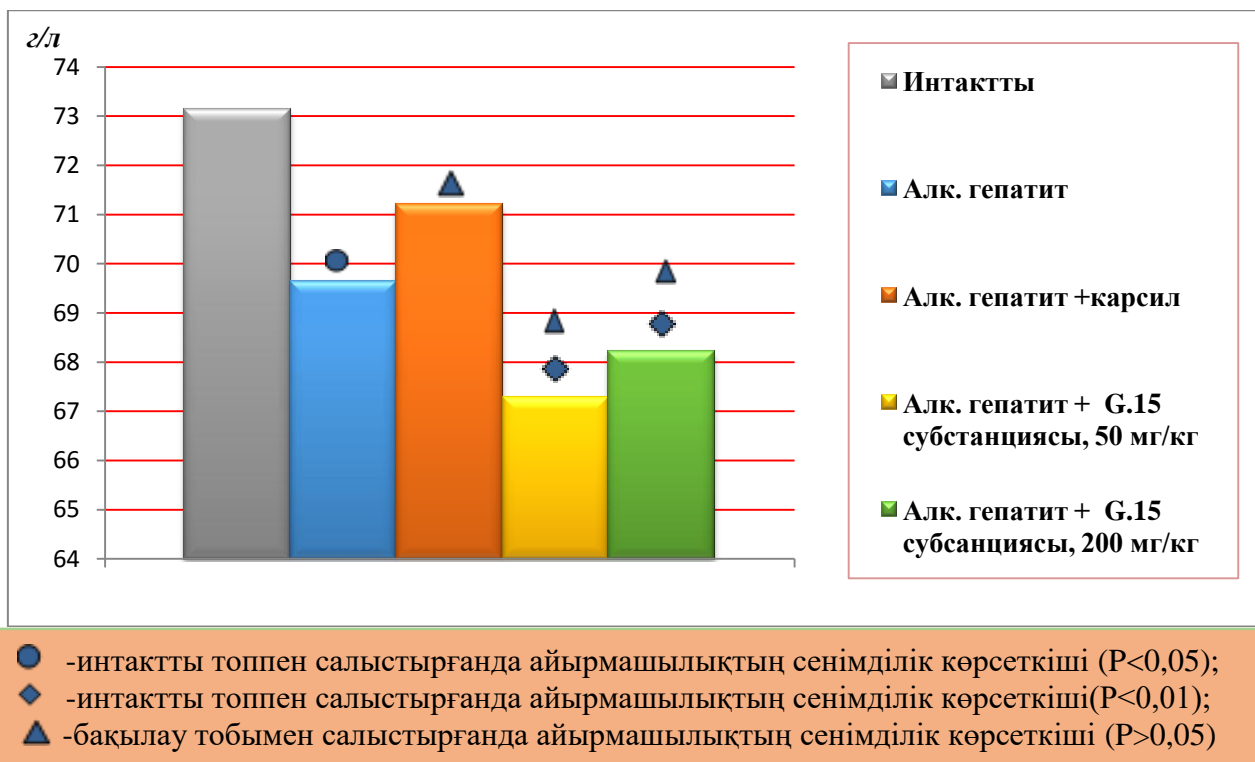
3.2.3 Эксперименталды алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының гепатоциттерде синтетикалық үрдістерінің жетіспеушілік синдромына әсері

Жедел алкогольді гепатит кезінде гепатоциттердің зақымдануында жоғарыда сипатталған цитолиз ферменттерінің және холестаз көрсеткіштерінің өзгеруі байқалғандықтан, біз гепатоциттерде синтетикалық үрдістің жетіспеушілік синдромының көрсеткішінің бірі - жалпы белок деңгейін талқыладық. Зерттеу нәтижелері көрсеткендей бақылау топ жануарларының қан сарысуындағы жалпы ақуыз деңгейі интактты топ көрсеткішімен салыстырғанда 1,05 есе төмен болғандығы анықталды ($69,64 \pm 1,17$ г/л және $73,14 \pm 1,32$ г/л сәйкесінше, $p < 0,05$).

Алкогольді жедел гепатит кезінде G.15 субстанциясының сулы суспензиясын қорғаныс мақсатында 50 мг/кг мөлшерінде қолданғанда жалпы ақуыз деңгейі $67,28 \pm 1,64$ г/л дейін төмендеп интактты топтың көрсеткішімен ($73,14 \pm 1,32$ г/л) салыстырғанда 1,08 есе төмен болды ($p < 0,01$), ал бақылау топ көрсеткішіне қарағанда бұл көрсеткіш 1,03 есе төмендеді ($67,28 \pm 1,64$ және $69,64 \pm 1,17$ г/л сәйкесінше, $p = 0,254$, $p > 0,05$).

G.15 субстанциясының сулы суспензиясын қорғаныс мақсатында 200 мг/кг мөлшерінде қолдану барысында этанолды енгізген кезінде жалпы ақуыз деңгейі интактты топ жануарларының қан сарысуындағы көрсеткішімен салыстырғанда 1,07 есе төмендеді ($68,21 \pm 1,38$ және $73,14 \pm 1,32$ г/л сәйкесінше, $p < 0,01$), ал бақылау топ жануарларының қан сарысуының көрсеткішінің деңгейімен салыстырғанда 1,02 есе азайды ($68,21 \pm 1,38$ және $69,64 \pm 1,17$ г/л сәйкесінше, $p = 0,438$ ($p > 0,05$)).

Салыстыру препараты карсилді этанолды енгізгенге дейін алдын ала қолданғанда жалпы ақуыз белсенділігінің деңгейі бақылау топ жануарларының қан сарысуының көрсеткішінің деңгейімен салыстырғанда 1,02 есеге дейін жоғарлағаны анықталды ($71,21 \pm 0,89$ және $69,64 \pm 1,17$ г/л сәйкесінше, $p = 0,297$, $p > 0,05$), (сурет 21).



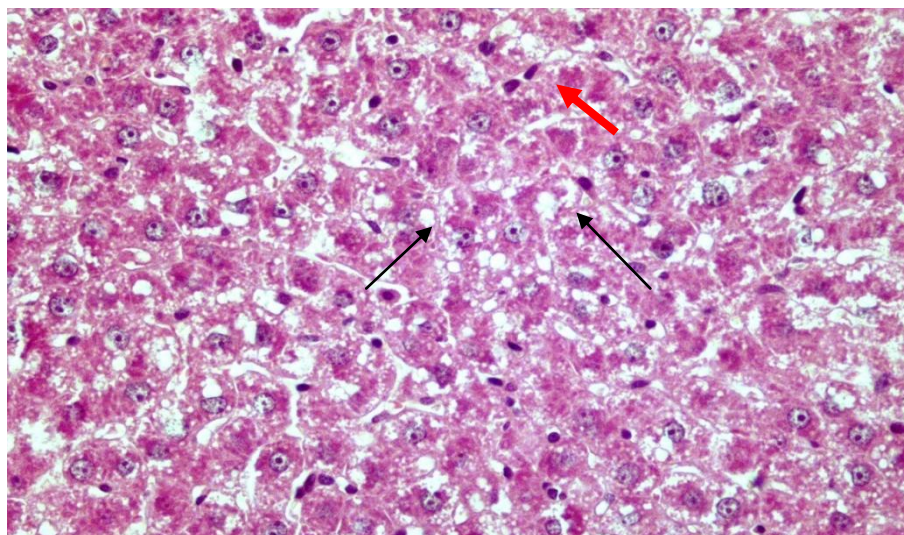
Сурет 21 - Жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясының егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы жалпы ақуыз (г/л) көрсеткішінің деңгейіне әсері

Биохимиялық талдау нәтижелері көрсеткендей алкогольді жедел гепатит кезінде гепатоциттерде синтетикалық үрдістердің көрсеткіші жалпы ақуыз деңгейінің төмендеуі байқалды. G.15 субстанцияның сулы суспензиясын қорғаныс мақсатында 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде қолдану бауырдың ақуызды синтездеу қызметін жоғарлатпады.

3.2.4. Эксперименталды алкогольді гепатит кезінде бауырдың уытты зақымдануының морфологиялық өзгерістері

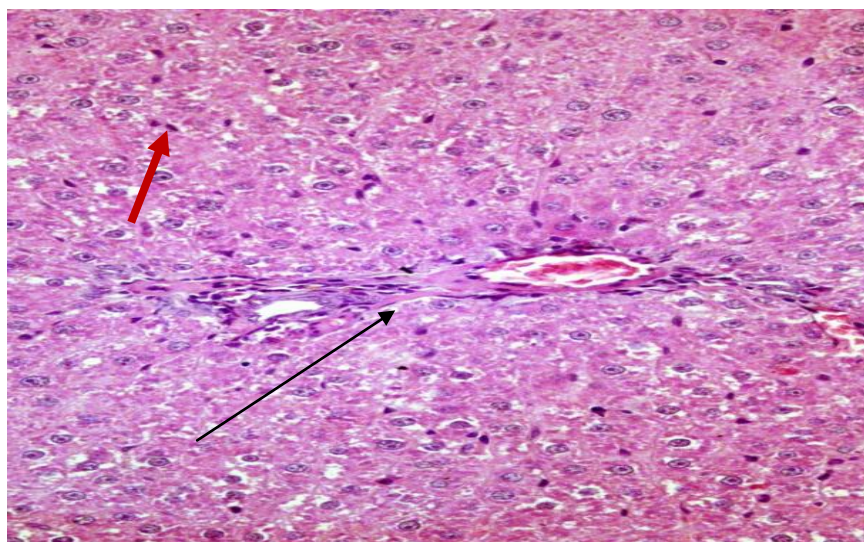
АГ негізгі морфологиялық көріністеріне мезенхималық қабыну үрдісімен жүретін гепатоциттердің некрозы, алкогольді гиалиннің пайда болуы, қабыну инфильтраттарында полиморфты-ядролы лейкоциттердің басым болуы жатады.

Тәжірибелік жануарлардың бауырының макроскопиялық көрінісі бозғылт түсті, жұмсақ консистенциялы болды. Этил спиртінің ықпалынан туындаған уыттық гепатиттің гистологиялық көрінісі 22-ші суретте көрсетілгендей орталық көктамырлардың және синусоидтардың жіті венозды қан толуымен көрінетін жедел дисциркуляторлы бұзылыстармен сипатталды. Купфер жасушаларының ошақты гиперплазиясы (қызыл бағыт) байқалды. Біркелкі емес орташа дәрежелі ақуызды дистрофиямен қатар гепатоциттердің цитоплазмасында ұсақ және орташатамшылы майлы вакуольдер анықталды, яғни майлы дистрофия белгілері (қара бағыт) көрінді.



Сурет 22 - Алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіңі: орташа дәрежелі ақуызды және майлы дистрофия. Купфер жасушаларының ошақты гиперплазиясы. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

Перипортальді жолдарда лейкоцитарлы-лимфоцитарлы қабыну инфильтраттары анықталды. Бауыр бөлікшелерінің купфер жасушаларының гиперплазиясы (қызыл бағыт) және ядроларының ұлғаюы байқалды (сурет 23). Венозды тамырлардың қуысында лейкоцит–лимфоциттермен (қара бағыт) араласқан эритроциттердің стазы көрінді.

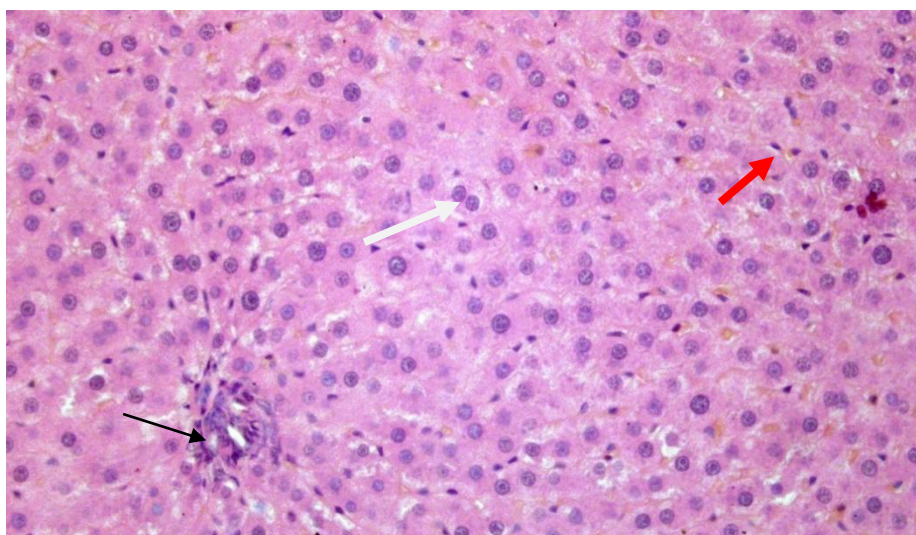


Сурет 23 – Алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіңі: перипортальді жолдарда лейкоцитарлы-лимфоцитарлы қабыну инфильтраттары, бауыр бөлікшелерінің купфер жасушаларының гиперпазиясы. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

Гистологиялық препараттарды зерттегенде анықталған:гепатоциттердің майлы дистрофиясы, перипортальді жолдарда лейкоцитарлы-лимфоцитарлы қабыну инфильтраттары, бауыр бөлікшелерінің купфер жасушаларының гиперплазиясы сияқты өзгерістер бауырдың алкогольді зақымдануына тән

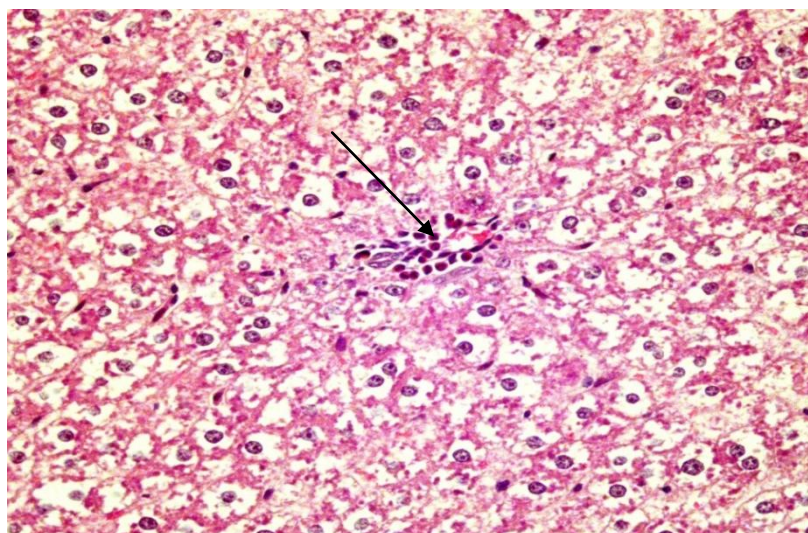
белгілерге жатады. Ал айқын некроздық өзгерістердің "эозинофильді Мэллори денешіктері мен перицеллюлярлы фиброз белгілерінің анықталмауы бауырдың орташа дәрежелі жедел уытты зақымдануының дамығанын дәлелдейді.

Салыстыру тобында карсил препаратын қолдану барысындағы жедел гепатит кезінде қабыну үрдістерінің белсенділіктерінің морфологиялық көріністері төмендеді, сонымен қатар синусоидтардың орташа деңгейдегі қанға толуымен, купфер жасушаларының біркелкі емес орташа деңгейдегі гиперплазиясымен (қызыл бағыт) сипатталды. Перипортальді жолдарда ғана әлсіз дәрежеде лейкоциттердің қатысуыңсыз лимфоцитарлы – гистиоцитарлы инфильтрация (қара бағыт) анықталды, гепатоциттердің ядросы ұлғайған, хроматиннің ұсақ түйіршіктері көрінді. Гепатоциттердің ақуызды дистрофия жағдайында болды. Сонымен қатар өзгермеген және дистрофиялық өзгерген гепатоциттердің арасында екі ядролы гепатоциттердің (ақ бағыт) кездесуімен сипатталды, яғни регенерация үрдісінің көрінісі байқалды (сурет 24).

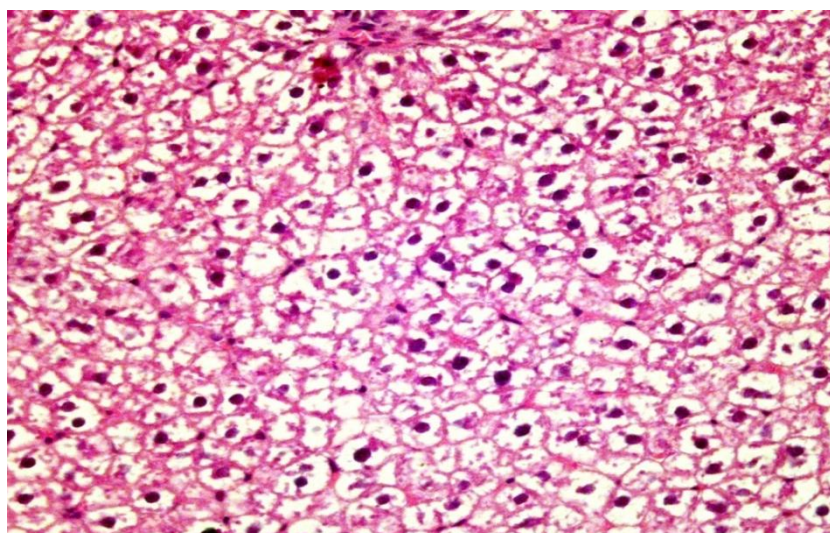


Сурет 24 – Карсил препаратын алдын ала қолданған кезіндегі алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіңі: синусоидтардың орташа деңгейдегі қанға толуы, купфер жасушаларының біркелкі емес орташа деңгейдегі гиперплазиясы, бауыр жасушаларының ядроларының ұлғаюы және екі ядролы гепатоциттер. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

G.15 субстанциясын 50 мг/кг мөлшерінде қорғаныс мақсатында алкогольді гепатит кезінде қолданғанда гепатоциттердің цитоллизісі және вакуолизациясы байқалды. Көптеген гепатоциттердің цитоплазмасы көпіршікті күйімен және ядролары орталықта орналасуымен сипатталуы бауыр жасушаларында гликогеннің жинақталуын көрсетті. Сонымен қатар гепатоциттердің ядролары фрагментациясы мен деформациясы анықталды. Купфер жасушаларының гиперплазиясы, бауыр жасушаларының ақуызды және вакуольді дистрофиясы байқалды. Терминальді өт жолдарының және венулалар айналасында эозинофильді лейкоциттердің жинақталуы анықталды (сурет 25,26)



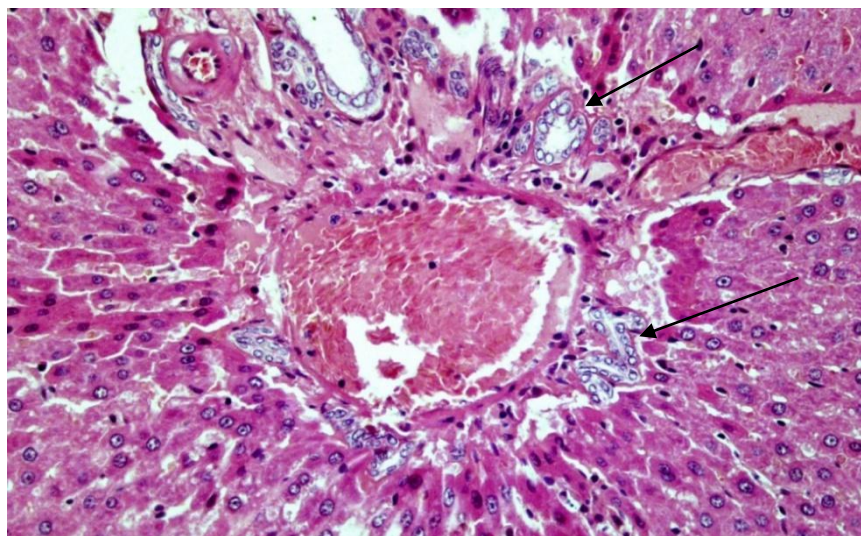
Сурет 25 - G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолданған кезіндегі алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіні: терминальді өт жолдарының және венулалар айналасында эозинофильді лейкоциттердің жинақталуы. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.



Сурет 26 - G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолданған кезіндегі алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың бауыр тіні: гликогеннің жиналуына байланысты гепатоциттердің цитоплазмасының көпіршікті күйі және деформацияланған ядролары орталықта орналасқан. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

G.15 субстанциясының сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде алдын ала қорғаныс мақсатында алкогольді гепатит кезінде қолданғанда порталды жолдардың қан тамырларының біркелкі емес қанға толуы, купфер жасушаларының орташа деңгейдегі гиперплазиясы, бауыр жасушаларының ақуызды дистрофиясы, сонымен қатар бауыр бөлікшелерінің синусоид қуыстарында эритроцит және лимфоциттердің стазы анықталды. Перипорталды жолдарда лимфоцитарлы - гистиоцитарлы инфильтрация

көрінді. Кейбір бауыр кесінділерінде терминальді өт жолдарының ошақты гиперплазиясы анықталды. Жаңа түзілген өт жолдарының эпителийінің пролиферациясы сопақшалы жасушалардың түзілуімен және олардың бауыр бөлікшелерінің арасына жылжуымен көрінді. (сурет27).



Сурет 27- G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде алдын ала қолданған алкогольді гепатиті бар егеуқұйрықтардың кезіндегі бауырдың гистологиялық көрінісі: порталды жолдарда тамырлардың қанға толуы, терминальді өт жолдарының ошақты гиперплазиясы. Жаңа түзілген өт жолдарының эпителийінің пролиферациясы, сопақшалы жасушалардың түзілуі және олардың бауыр бөлікшелерінің арасына жылжуы. Гематоксилин және эозинмен боялған. Ұлғайту x 160.

Сонымен, жүргізілген зерттеудің нәтижесінде, эксперименталды алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала енгізген кезде тәжірибелік егеуқұйрықтардың бауырының жасушалық-тіндік өзгерістерінің дамуына әкелетіні анықталды. Алкогольді интоксикация кезінде айқын майлы дистрофияның гистологиялық көрінісі байқалса, G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала енгізген кезде тәжірибелік егеуқұйрықтардың бауыр тінінде көмірсулық дистрофиясының гистологиялық көрінісі анықталды, ал қабынулық - жасушалық инфильтраттың құрамында эозинофильді лейкоциттердің анықталуы, қабыну реакцияларының иммунды механизмдерінің белсенуін көрсетеді.

Ал, эксперименталды алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде алдын ала енгізген кезде тәжірибелік егеуқұйрықтардың бауыр тінінде терминальді өт жолдарының ошақты гиперплазиясы анықталды. Сонымен қатар жаңа түзілген өт жолдарының эпителийінің пролиферациясы сопақшалы жасушалардың түзілуімен және олардың бауыр бөлікшелерінің арасына жылжуының анықталуы, бауыр паренхимасының регенерация үрдістерінің белсенуінің айғағы және перипортальді жолдарда лимфоцитарлы - гистиоцитарлы инфильтрация сақталған.

ҚОРЫТЫНДЫ

Бауыр адам ағзасының маңызды органдарының бірі болып табылады. Сау бауыр гомеостазды қалыпты ұстап тұруда маңызды рөл атқарады және көптеген қызметтерді - синтетикалық, залалсыздандырушы, өт түзетін және т.б. жүзеге асырады. Сонымен қатар, бауыр үнемі көптеген жүктемелердің және әртүрлі зақымдаушы факторлардың, соның ішінде уытты ксенобиотиктердің әсерлеріне жиі ұшырайды. Нәтижесінде оның зақымдануына және қызметінің бұзылуына әкелуі мүмкін. Бауырдың алкогольді ауруы (алкогольді гепатит, стеатоз и цирроз) ең жиі кездеседі, және бауырдың уытты зақымдануларында дәрілік препараттардың да үлесі зор. Жиі таралған гепатотоксикалық препараттарға мөлшерге тәуелді уытты әсер көрсетін парацетамол, стероидты емес қабынуға қарсы заттар, эстрогендер, анаболикалық стероидтар, антибиотиктер, туберкулезге қарсы заттар жатады [16].

Қазіргі заманғы гепатологияның жетістігіне қарамастан, жұқпалы емес және жұқпалы бауыр аурулары халық арасында мүгедектік пен өлім-жітімнің жиі кездесетін себептері болып қала береді. Сонымен қатар, әртүрлі химиялық заттармен (алкоголь, дәрілік препараттар, улы заттар) бауырдың уытты зақымдануы халық денсаулығына елеулі әсер ететін соматикалық аурулардың пайда болуына, дамуына және өршуіне ықпал етеді. Осыған байланысты дәрілік препараттарға және басқа да гепатотоксиканттардың зақымдаушы әсерлеріне бауырдың тұрақтылығын жоғарлата алатын заттарды іздестірудің болашағы зор болып табылады. Терапиялық әсер кеңдігімен, уыттылығының төмендігімен және осыған байланысты ұзақ уақыт қолдануға болатын табиғи өнімдерге ерекше назар аудару керек [28,33].

Табиғи өсімдік шикізаттарынан жаңа гепатопротекторлық заттарды өңдеу заманауи фармакологияның бір бағыты болып табылады. Әртүрлі генезді бауыр ауруларының кешенді терапиясы көбінесе бауыр жасушаларын зақымданудан қорғайтын және олардың қалыпты қызметін қалпына келтіретін, қауіпсіз көп функционалды препараттарды – гепатопротекторларды пайдалануды талап етеді. Бауыр патологиясының патогенетикалық терапиясының негізі гепатоциттердің құрылымы мен қызметіне әсер ететін препараттар – гепатопротекторлар болып табылады [2, 19, 20].

Гепатоциттердің залалсыздандырушы қызметін және олардың регенеративті үрдістерін күшейтетін, әртүрлі патологиялық факторларға бауыр жасушаларының тұрақтылығын арттыратын және қызметтік белсенділігін қалыпқа келтіруге жағдай жасайтын әртүрлі топ препараттарының өкілдерін гепатопротекторларға жатқызуға болады. Гепатопротекторларды бауырдың алкогольді және алкогольді емес ауруларында, дәрілік, уыттық, холестаздық және вирустармен зақымданған түрлерінде (этиотропты терапияға қосымша ретінде) қолданады.

Гепатопротекторлардың жалпы қабылданған жіктелуі жоқ. Оларды салыстырмалы түрде бірнеше топқа бөлуге болады:

- өсімдіктерден алынған препараттар;
- жануарлардан алынған дәрілік заттар;
- құрамында эссенциалдыфосфолипидтері бар препараттар;
- урсодезоксихолий қышқылының препараттары;
- аминоқышқылдардың туындылары [99].

Қазақстанның флорасы құрамында биологиялық белсенді заттары бар көптеген өсімдіктерге бай [81]. Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ-нің биоорганикалық химия ҒЗИ-ның ғалымдарымен жапырақсыз Жүзгүннен (*Calligonum aphyllum*) G.15 субстанциясы бөлініп алынды және химиялық құрамы зерттелді. Сонымен қатар, *Calligonum aphyllum* өсімдігінен алынған G.15 субстанциясының жедел және созылмалы уыттылығы АҚ «Астана Медицина университетінің» жалпы фармакология кафедрасында зерттелді. Зерттеу нәтижесінде G.15 субстанциясы уыттылықтың 5 сыныбына, яғни уыттылығы төмен заттарға жататыны анықталды. Бұл факт, G.15 субстанциясының фармакологиялық әсерлерін зерттеуді бастауға мүмкіндік берді [84].

G.15 субстанциясы қоңыр түсті, иіссіз, суда нашар еритін, спиртта жақсы еритін ұнтақ болып табылады. G.15 субстанциясының химиялық құрамын зерттеу барысында анықталған флавоноидтар, фенолкарбон қышқылдары және тағы басқа ББЗ-дың анықталуы оның гепатопротекторлы әсері бар болуы мүмкін екендігін пайымдауға мүмкіндік берді [82,83].

Осы мақсатта, біз этанол мен парацетамолдың әсерінен бауырдың жедел зақымдану үлгілерінде, белгілі гепатопротектор карсил препаратымен салыстыру арқылы G.15 субстанциясының бауырдың морфофункционалды жағдайына әсерін анықтау үшін зерттеу жүргізілді.

Бауырдың дәрілік заттармен зақымдануы қазіргі заманғы медицинаның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады. Атап айтқанда, бүкіл әлемде ең белгілі анальгетик болып табылатын парацетамол препаратының гепатотоксикалық әсеріне көптеген басылымдар арналған. Бұл факт, парацетамолдың әсерінен туындаған дәрілік гепатит кезінде зерттеліп отырған субстанцияның тиімділігін бағалауға ықпал етті.

Эксперименттің төртінші күні дамыған жедел парацетамолды гепатит айқын цитоллиз синдромымен (АлАТ 4,2 есе және АсАТ 2,7 есе жоғарлауы), холестаз синдромымен (СФ және ГТТП 1,6 есе, жалпы билирубин 1,3 есеге дейін өсуімен) және жалпы белок деңгейінің 1,07 есе төмендеуімен сипатталды. Парацетамолды гепатиттің дамуы парацетамолдың бауырға көрсететін уытты әсеріне негізделген. Бұл оның тұрақсыз аралық метаболитінің – N-ацетил-p-аминобензохинонның (NAPQI) уытты әсерімен байланысты. Қалыпты жағдайда парацетамолдың аз бөлігі цитохром P-450 сәйкес бөлімінің қатысуымен NAPQI айналады да сосын глутатионмен байланысып меркаптур қышқыл түрінде ағзадан шығарылады. Парацетамолдың көп мөлшерін қабылдаған кезде бауырда NAPQI

жинақталуы және оны байланыстыратын глутатион қорының азаюымен жүреді. Липидтердің асқын тотығуының белсенуі және NARQI плазманың ақуыздарымен байланысып комплекс түзуі бауырда патологиялық үрдістердің дамуына әкеледі [100].

Ал егеуқұйрықтардың бауыр тінің морфологиялық зерттегенде жедел дәрілік гепатиттің көріністері: гемоциркуляцияның жедел бұзылыстары, гепатоциттердің цитоллизі және айқын дистрофия салдарынан бағаналарының дисконкомплексациясы анықталды; купфер жасушаларының реактивті гиперплазиясы мен перипортальді аймақта лимфоцит, плазмоцит, макрофаг, гистиоцит и фибробласт жасушаларының қатысуымен айқын қабыну инфильтрациясы байқалды.

G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде қабылдаған топтарда цитоллиз синдромын көрсететін инкреторлы ферменттердің (АлАТ 4,3 және 4,4 есе; АсАТ 2,8 есе) жоғарлауы байқалды, сонымен бірге, холестаза маркерларының көтерілуі (СФ 1,5 және 1,4 есе, ГГТП 1,8 және 1,9 есе, жалпы билирубин 1,3 есе) және жалпы ақуыздың 1,1 есе төмендеуі анықталды.

G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде алдын ала қабылдаған топтардың бауыр тіндерінде дәрілік гепатиттің морфологиялық көріністері байқалды. Бауыр паренхимасының көптеген некроз ошақтары дамып, альтерациялық үрдістердің басым болуымен сипатталды. Қабыну реакциясы бауыр бөлікшелерінің ретикулярлы стромасының лимфоцитарлы-лейкоцитарлы инфильтрациясымен және купфер жасушаларының гиперплазиясымен көрінді. Бауыр тінінің бағанасы сақталған аймақтарда гепатоциттердің ақуызды және вакуольді дистрофиясы байқалды. Артериолалар, ұсақ венозды тамырлар қабырғасының фибриноидты ісінуі және некрозы, ретикулярлы строманың ісінуі орын алды. Венозды тамырларда лейкоцит және лимфоцит араласқан эритроциттердің стазы пайда болды.

G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде қабылдаған топтардың бауыр тінінің гистологиялық өзгерістері бауыр бөлікшелерінің жедел дисциркуляторлы өзгерістерімен бағаналарының дисконкомплексациясының әсерінен қалыпты бағаналық құрылымының бұзылыстарымен сипатталды. Дисконкомплексация аймақтарында орташа дәрежелі лимфоцитарлы инфильтрация мен парацентральді аймақтарда ұсақ және ірі тамшылы майлы дистрофия белгілері байқалды. Көптеген көпір тәріздес орталық некроз ошақтары анықталды.

Салыстыру препараты карсилді қолданған кезде цитоллиз көрсеткіштері - АлАТ пен АсАТ 3,9 және 2,6 есе төмендеді, холестаза - СФ 1,4 есе, ГГТП 1,4 есе азайды, ал жалпы билирубин деңгейінің сенімді төмендеуі анықталған жоқ. Сонымен қатар, карсил ақуыз алмасуына да оң әсерін көрсетті, ол жалпы ақуыз деңгейінің гепатиті бар жануарлар тобымен салыстырғанда 1,02 есеге дейін жоғарлауымен көрінді. Биохимиялық өзгерістер патоморфологиялық қорытындылармен: бауырда дисциркуляторлы және

некротық өзгерістердің болмауымен, мезенхиманың қабыну белсенділігінің төмендеуімен дәлелденді.

Сонымен, парацетамолмен шақырылған бауырдың жедел зақымдануы кезінде 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде G.15 субстанцияның бауырдың морфофункционалды жағдайына әсерін карсил препаратымен салыстырып зерттеу нәтижесіне сүйенсек, осы субстанцияның сулы суспензиясы гепатопротекторлы әсер көрсетпейді деп қорытынды жасауға болады.

Бауырдың қызметінің бұзылуының жиі себептеріне алкогольді көп қолдану жатады. Бауырдың алкогольді ауруы кезінде оның зақымдануы алкоголь мен оның метаболиттерінің гепатоцитке тікелей әсер етуімен (мембраналық фосфолипидтерді және метаболизмдік үрдістердің бұзылуы) тікелей байланысты. Бауырдың этанолмен зақымдануының патогенезінде негізгі кезеңіне жасуша ішінде жинақталған ацетальдегидтің тікелей уытты әсерінің салдарынан және липидтердің асқын тотығуы нәтижесінде митохондрия қызметінің бұзылуы жатады. Митохондрияларда негізгі жасушалық метаболикалық реакциялар пайда болады, олардың көпшілігі реактивті оттегі түрлерін өндіруге қабілетті, әсіресе митохондриялық дисфункция жағдайында мембраналық фосфолипидтердің және метаболизм үрдістерінің бұзылуына әкеледі. Сондықтан біз G.15 субстанциясының бауырды қорғағыштық әсерін жедел алкогольді гепатит үлгісінде зерттеуді орынды деп санадық.

Этил спирті әсер еткеннен кейін 10 сағаттан соң егеуқұйрықтардың қан сарысуында биохимиялық өзгерістер анықталды: әртүрлі этиологиялық гепатиттерде дамитын әмбебап патологиялық механизм және патологиялық үрдістің белсенділігін көрсететін – цитолиз ферменттерінің (АлАТ 3,3 және АсАТ 1,9 есе) жоғарлауы, сонымен қатар холестаз синдромы - СФ және ГГТП 1,3есе, жалпы билирубин деңгейінің 1,2 есе жоғарлауы және интактты топпен салыстырғанда жалпы ақуыз 1,05 есе төмендеуі анықталды.

Бауырдың гистологиялық ультрақұрылымы орталық көктамырлардың және синусоидтардың жіті венозды қан толуымен көрінетін жедел дисциркуляторлы бұзылыстармен, тамырлардың қабырғасы фибриноидты ісінуімен сипатталды. Біркелкі емес орташа дәрежелі ақуызды дистрофиямен қатар ұсақ және орташатамшылы майлы дистрофия белгілері, купфер жасушаларының ошақты гиперплазиясы байқалды. Көктамырлардың қуысында лейкоцит-лимфоциттермен араласқан эритроциттердің стазы, перипортальді жолдарда және синусоидтарда лейкоцитарлы-лимфоцитарлы қабыну инфильтраттары байқалды. Осы анықталған өзгерістер эксперименталды жедел алкогольді гепатиттің үлгісіне тән болып саналады, ал ұсақ және орташа тамшылы майлы дистрофия бауырдың алкогольмен жедел зақымдануының белгісі болса, ал ірі тамшылы майлы дистрофия үрдістің созылмалы екендігін көрсетеді [101].

G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде алдын ала қолданған кезінде бауырдың цитолиздік ферменттерінің - АлАТ 3,3 және 3,2 есе; АсАТ 1,9 және 1,8 есе), холестаз

маркерларының (СФ 1,1 және 1,2 есе, ГГТП 1,2 және 1,2 есе, жалпы билирубин 1,3 және 1,2 есе) жоғарлауына және жалпы ақуыз деңгейі 1,0 есе төмендеуі байқалды. G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде қолданған кезінде бауырдың микроскопиялық көрінісі гепатоциттерде көмірсулы дистрофияның дамуымен сипатталды, ол G.15 субстанциясының бауыр жасушаларында зат алмасу үрдістеріне әсер көрсететінің дәйегі. Сонымен қатар терминальді өт жолдарының және венулалар айналасында қабыну инфильтраттарында эозинофильді лейкоциттердің болуымен сипатталды, бұл жоғары сезімталды иммунды реакция түрінде иммунды жауаптың дамуымен байланысты болуы мүмкін. Ал микроскопиялық көрінісі ядроларының сегменттелуімен, цитоплазмаларының қызыл болуымен сипатталды. Купфер жасушасының гиперплазиясы, бауыр жасушаларының ақуызды және майлы дистрофиясы байқалды. Морфологиялық өзгерістердің біркелкі болмауы бауырдың алкогольді зақымдануын көрсетті.

G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде қолданған кезінде қан тамырларының біркелкі емес қанға толуы, Купфер жасушаларының гиперплазиясы, бауыр жасушаларының ақуызды және вакуольді дистрофиясы байқалды. Перипортальді жолдарда лимфоплазмоцитарлы және гистиоцитарлы инфильтрация көрінді. Кейбір бауыр кесінділерінде терминальді өт жолдарының гиперплазиясымен жаңа түзілген өт жолдарының пролиферациясының микроскопиялық көріністері анықталды. Патологиялық үрдістің нәтижесінде эпителиальді жасушалардың босауымен сопақшалы жасушалардың бауыр бөлікшелерінің арасына енуімен көрінді. Синусоид қуыстарында эритроцит және лимфоциттердің стазы анықталды. Бауырдың зақымдануларында бауыр ішілік өт жолдарының ұсақ тармақтарында бағаналы жасушаларының белсенуі жүреді. Бұл «сопақ жасушалар» реакциясы деп аталады және билиарлы жасушалар гепатоциттерге айналмай тұрып олардың популяциясын көбейтеді. Адамда, бұл ұсақ өт жолдары (Геринг каналы) әдетте проксимальді бөлікшелердің үштен бірінде орналасады және осы жолдардың жасушалары зақымдануларға сезімтал болып келеді, сондай-ақ осы жасушалар пролиферацияға ұшырап гепатоциттерге айналады. Кейбір авторлардың мәліметтері бойынша сопақша жасушалар факультативті (резервті) бағаналық жасуша болып саналады, бауырдың 20% жаңа жасушаларының дифференциялануына әкеледі, гепатоциттердің қалыпқа келуіне аз деңгейде үлесін қосады [102,103].

Салыстыру препараты карсилді 200 мг/кг мөлшерде қолданған кезде бақылау тобымен салыстырғанда патологиялық үрдістердің көрсеткіштерінің - АлАТ 2,6; АсАТ 1,7; СФ 1,1; ГГТП 1,3 төмендеуіне әкелді; ал жалпы ақуыз деңгейі 1,02 есе жоғарлады. Морфологиялық көрінісі қабынулық жасушалық реакцияның азаюымен және оның тек перипортальді жолдарда ғана болуымен сипатталды. Өзгермеген және дистрофиялық өзгерген гепатоциттердің арасында екі ядролы гепатоциттердің кездесуі байқалуы, бауырдың регенеративі үрдістердің күшейгенін көрсетеді.

Сонымен, парацетамол мен этанолды енгізу арқылы үлгіленген бауырдың жедел зақымдануы кезінде биохимиялық және морфологиялық мәліметтер 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде G.15 субстанциясының сулы суспензиясы бауыр қорғағыш әсер көрсетпейтіні анықталды.

ТҰЖЫРЫМ

1. Эксперименталды жедел парацетамолды гепатит кезінде, жедел алкогольді гепатитпен салыстырғанда бауырдың морфофункционалды өзгерістері айқын болды, ол қан сарысуының биохимиялық көрсеткіштерінің айтарлықтай өзгерістерімен: АлАТ $392,64 \pm 18,80$ және $308,92 \pm 6,28$ б/л; АсАТ $467 \pm 20,80$ және $334,5 \pm 11,89$ б/л; СФ $22,14 \pm 1,0$ және $17,92 \pm 0,77$ б/л; ГГТП $1,8 \pm 0,14$ және $1,52 \pm 0,11$ б/л; жалпы билирубин $4,28 \pm 0,28$ және $4,07 \pm 0,30$ мкмоль/л дейін жоғарлауымен, жалпы ақуыз деңгейінің төмендеуімен сонымен қатар айқын дистрофиялық, цитолитикалық үрдістермен, строманың таралған қабыну инфильтрациясымен сипатталды.

2. Эксперименталды жедел парацетамолды гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 және 200 мг/кг мөлшерлерінде алдын ала енгізгенде бауырдың морфофункционалды жағдайына оң әсер көрсетпеді: тәжірибелік жануарлардың бауырында жедел уыттық гепатиттің морфологиялық белгілері сақталды, ол сонымен қатар цитолиз ферменттерінің деңгейлерінің, холестаза синдромының маркерларының жоғарлауымен, ақуыз синтездеуші қызметінің төмендеуімен көрінді, ал карсил препаратын алдын ала енгізген кезде жедел уыттық гепатиттің морфологиялық белгілері және биохимиялық көрсеткіштердің төмендеуіне әкелді.

3. Эксперименталды жедел алкогольді гепатит кезінде G.15 субстанцияның сулы суспензиясын қорғаныс мақсатында енгізген кезде бауырдың морфологиялық көрінісіне мөлшерлерінебайланысты әсер етті. G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 50 мг/кг мөлшерінде қолданғанда гепатоциттердің көмірсулы дистрофиясы анықталды, бауыр тінінде эозинфильді-жасушалық инфильтраттардың пайда болуы жоғары сезімталдық иммунды реакцияның дамығанын көрсетеді. G.15 субстанцияның сулы суспензиясын 200 мг/кг мөлшерінде қолданғанда терминальді өт жолдарының ошақты гиперплазиясы анықталды. Жаңа түзілген өт жолдарының пролиферациясы сопақшалы жасушалардың түзілуімен және бауыр бөлікшелерінің арасына енуімен көрінді. Бұл үрдіс бауыр паренхимасының регенерациясының алғашқы сатысының белгісі болуы мүмкін. Бірақ карсилмен салыстырғанда гепатоциттердің цитолизі, холестаза және гипопропротеинемия белгілері сақталды.

ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР

Зерттеу нәтижесінде алынған мәліметтер, бауырдың уытты зақымдану үлгілері мен механизмдері туралы теориялық білімдерді толықтыру үшін қосымша оқу материалы ретінде қолданыла алады. Зерттеудің нәтижелері уытты бауырдың зақымдануын емдеуде гепатопротекторлық дәрілерді таңдауды негіздеу үшін пайдаланылуы мүмкін.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени // РЖГГК, 2014, № 4, С. 39-44.
2. Рамазанова А.А., Журабекова Г.А. Мавлюдова Н.М. Морфологические особенности гепатопротекторных свойств экстракта из корней девясила при лекарственной интоксикации // Наука и здравоохранение, 2010, № 3.
3. Калинин А.В. Злоупотребление алкоголем и алкогольная болезнь печени // Фарматека, 2012, № 13 (246), С. 19-25.
4. Тумаренко А.В., Скворцов В.В., Журавлева М.С. К вопросу о диагностике и лечении отдельных форм алкогольной болезни печени // Терапевт, 2014, № 8, С. 4-8.
5. Пирогова И.Ю., Пономарева И.Ю. Исходы токсических гепатитов, вызванных суррогатами алкоголя // РЖГГК, 2013, № 6, С. 49-56.
6. Королева М. В. Экзогенно-токсический гепатит. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клиническое течение // Лекарственный вестник, 2015, Том 9, № 2 (58), С.18-22.
7. Сомова М.Н., Музаевская Е.Н., Николаевский В.А. Лекарственно индуцированные поражения печени и вопросы их фармакологической коррекции // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2013, том 76, №9, С.38-43.
8. Derek M. Tang, Christopher Koh, William S. Twaddell, Erik C. von Rosenvinge and Hyosun Han, ACG CASE REPORTS JOURNAL ACG Case Reports Journal Acute Hepatocellular // Drug-Induced Liver Injury From Bupropion and Doxycycline Volume 3, Issue 1, October 2015, P.66-68.
9. Tamara Alempijevic, Simon Zec, Tomica Milosavljevic Drug-induced liver injury: Do we know everything? // World J Hepatol April 8, 2017, Volume 9, Issue 10, P. 491-502
10. Andrade R., Lucena M., Fernandes M.C. et al. Drug-induced liver injuries analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period // Gastroenterology, 2005, Vol. 129, P.512-521.
11. Teschke R., Schmidt-Taenzer W., Wolff A. Spontaneous reports of assumed herbal hepatotoxicity by black cohosh: is the liver-unspecific Naranjo scale precise enough to ascertain causality? // Pharmacoepidemiology and drug safety, 2011 Jun. Vol. 20, № 6, P. 567-82.
12. Hong ZHU., Zhenquan JIA, Hara MISRA and Y. Robert LI. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of alcoholic liver disease: updated experimental and clinical evidence // NIH Public Access Author Manuscript J Dig Dis. Author manuscript; available in PMC., 2013, March 1, P. 1-17.
13. Philippe Mathurin, Ramon Bataller Тенденции в эпидемиологии и лечении алкогольной болезни печени // Journal of hepatology, 2015, Т.1, № 3, С.48-57.
14. Seung Ha Park, Dong Joon Kim, Young Seok Kim Пентоксифиллин и кортикостероиды в лечении тяжелого алкогольного гепатита: открытое

рандомизированное сравнительное исследование // Journal of hepatology Русское издание, 2014, Т.1, № 1, С. 65-72.

15. Буеверов А.О., Павлов А.И. Естественное течение алкогольной болезни печени и возможности лечения больных // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2015, № 4, С. 17-22.

16. Коваленко Е.Ю. Особенности гепатотоксичности лекарственных средств – важный вопрос рациональной фармакотерапии. Обзор литературы (часть1) // Вісник проблем біології і медицини, 2014, Вип. 4, Том 1 (113) С. 15-18

17. Возненко А.А., Аксёнова В.А., Одинец В.С. Опыт применения Урсосана в качестве гепатопротекторного средства у больных туберкулезом органов дыхания // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2011, № 5, С. 26-32.

18. Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М. Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств: ключ к рациональному применению // Сучасна гастроентерологія, 2013, № 4 (72), С. 93-101.

19. Юрьев К.Л. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность/Часть II. Обзор доказательств клинической эффективности и безопасности //Укр.мед.часопис, 2010, Т. 3 (77), V/VI. С. 59-66.

20. Королева М.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности препаратов с антиоксидантными свойствами в терапии экзогенно-токсического поражения печени // Вестник ВолгГМУ, 2015, № 2 (54), стр. 94-97.

21. Венгеровский А.И., Мелентьева А.Н., Буркова В.Н. Гепатопротекторное и антиоксидантное действие экстракта солянки холмовой при парацетамоловом гепатите // Химико-фармацевтической журнал, 2010, Том 44, №3.

22. Eleni Karakike, Christophe Moreno and Thierry Gustot. Infections in severe alcoholic hepatitis // Annals of Gastroenterology. - 2017. – Vol. 30. – P. 152-160.

23. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Тихонова Л.В. Алкогольная болезнь печени: новое в американском и европейском подходах // Consilium Medicum // Гастроэнтерология. (Прил.), 2013, № 01, С. 56-60.

24. Pranoti Mandrekar, Aditya Ambade, Arlene Lim et al. Essential role for MCP-1 in alcoholic liver injury: regulation of pro-inflammatory cytokines and hepatic steatosis// NIH Public Access Author Manuscript Hepatology / Author manuscript; available in PMC., 2012, May 03, P. 1-27.

25. Lowe P.P., Gyongyosi B., Satishchandran A. et al Alcohol-related changes in the intestinal microbiome influence neutrophil infiltration, inflammation and steatosis in early alcoholic hepatitis in mice // PLoS ONE, 2017, March 28, Vol. 12 (3). - P. 1-16.

26. Плюснин С.В., Ивашкин К.В., Бобров А.Н. и др. Алкогольная болезнь печени: первичная и вторичная профилактика//РЖГГК, 2015, № 3, С. 42-48.

27. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Буеверова Е.Л. Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии // Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике 2015, Том 17, № 3 С. 207-216.
28. Lucena M.I., Andrade R.J., Martinez C. et al. Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury // *Hepatology* (Baltimore, Md), 2008 Aug., Vol. 48, № 2, P. 588-96.
29. Andrade R.J., Agundez J.A., Lucena M.I. et al. Pharmacogenomics in drug induced liver injury // *Curr Drug Metab.*, 2009, Nov, Vol. 10, № 9, P. 956-70.
30. Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.J. et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury // *Hepatology* (Baltimore, Md), 2010 Jul.-Vol. 52, № 1, P. 303-12.
31. Королева М.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности препаратов с антиоксидантными свойствами в терапии экзогенно-токсического поражения печени // *Вестник Волг. ГМУ*, 2015, № 2 (54), С. 94-97.
32. Fernando Magdaleno, Chuck C. Blajszczak and Natalia Nieto Key Events Participating in the Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease // *Biomolecules*, 2017, Vol. 7-9, P. 1-17.
33. Ткаченко П.Е., Павлов А.И. и др. Новые подходы к лечению алкогольного гепатита тяжелого течения // *РЖГГК*, 2015, № 5, С. 57-63.
34. Juliane I. Beier and Craig J. McClain Mechanisms and cell signaling in alcoholic liver disease // NIH Public Access // Author manuscript; available in PMC, 2013, August 28, P 1-17.
35. Mario Comporti, Cinzia Signorini, Silvia Leoncini. Ethanol-induced oxidative stress: basic knowledge // *Genes Nutr.*, 2010, № 5, P.101-109.
36. Попов С.С., Пашков А.Н., Шульгин К.К., Столярова А.О. Влияние препаратов, корригирующих уровень мелатонина, на степень перекисидации липидов, активность аминотрансфераз и каталазы в крови больных хроническим алкогольным гепатитом // *Фармация*, 2014, № 4 (175), Выпуск 25, С. 69-72.
37. Minjun Chen, Ayako Suzuki, Jurgen Borlak, Rau J. Andrade, M. Isabel Lucena Лекарственные повреждения печени: взаимодействие свойств лекарственных средств и факторов организма // *Journal of hepatology*. Русское издание, Том 1, номер 5, 2015, vol. 63, 503–514.
38. Вялов С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике // *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология, 2013, № 1, С. 42–48.
39. Вялов С.С. Клинико - патофизиологические аспекты гепатопротективной терапии у лиц молодого возраста // *Доктор.ру*. 2011, № 5 (64), С. 42–48.
40. Вялов С.С. Синдром холестаза: тактика диагностики и ведения пациентов // *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. 2012, № 6, С. 10–15.

41. Вялов С.С. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома: жировая печень и атеросклероз // *Consilium Medicum. Кардиология*, 2012, № 5, Т. 14, С. 41–45.
42. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2009, № 2, С. 3–10.
43. Вялов С.С. Изменение спектра иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени // *Кардиосоматика*, 2011, Т. 2, № 3, С. 67–73.
44. Wang H., Liu J. Descriptive study of possible link between cardioankle vascular index and homocysteine in vascular-related diseases // *BMJ Open*. 2013, Mar 25,. Vol. 3 (3).
45. Mednez N., Sanchez N.C., Chevez J. Strong association between gallstones and cardiovascular disease // *Am J Gastroenterol*. 2007, Vol. 50 (3), P. 183–187
46. Targher G., Bertolini L., Pandovani R. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients // *Diab Care*. 2007, Vol. 30 (6), P.1212–1218.
47. Зимин Ю.В., Сяткин С.П., Березов Т.Т. Молекулярные механизмы метаболической адаптации патологически измененной печени при токсическом гепатите // *Вопросы медицинской химии*, 2001, том 47 № 3, С. 346-352.
48. Белобородова Э.И., Савченко И.В., Нагайцев А.В., Дунаева Л.Е., Белобородова Е.В., Бурковская В.А. Оценка процессов перекисного окисления липидов больных хроническим вирусным гепатитом С. // *Материалы 9 гастроэнтерологической недели*, 2003, № 305, С. 82.
49. Владимиров Ю.А. Физико-химические основы патологии клетки. //Курс лекций. 2000 // <http://biophysics.hotmail.ru/lect/index.htm>
50. Банкова В. В. Роль малонового диальдегида в регуляции перекисного окисления липидов в норме и патологии //Автореф. дис. д-ра биол. наук.-М., 1990,С.45
51. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса. // *Вопр. Мед. химии*. 2001, т.47, № 6, С. 561-58.
52. Макаренко Е.В. Антиоксидантная система эритроцитов при хронических заболеваниях печени / Е.В. Макаренко, И.В. Козловский // *Тер.архив.* – 1989, № 9, С.115-117.
53. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / -М.: Фирма «Слово», 2006,556 с.
54. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. М., 2001, 78 с.
55. Скляр Л.Ф., Куликова С.Е. Оценка перекисного окисления липидов у больных хроническим вирусным гепатитом С // *Современные наукоемкие технологии*, 2005, № 10, С. 62-82.

56. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // РЖГТК, 2002, №4, С. 21.
57. Бушма М.И., Амбрушкевич Ю.Г., Зиматкин С.М. и др. Системы ПОЛ и биотрансформации этанола в печени как маркеры предрасположенности к гепатотоксичности этанола // БЭБиМ. 2002, № 12, С .693-696.
58. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. М., 2012.
59. Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов, А.В. Ковтун // Патогенетический подход к выбору гепатопротекторов в терапии лекарственно-индуцированных поражений печени // Лечебное дело, 2, 2017,С. 34-40.
60. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в практике терапевта. М., 2012.
61. Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial // JAMA. 2011, Apr 27, Vol. 305 (16), P. 1659–1668.
62. Unal E., Mungan S., Bilen S. The effects of lipoprotein(a) and homocysteine on prognosis and risk factors in acute ischemic stroke//Int J Neurosci.2013,Mar 11.
63. Zein C.O., Yerian L.M. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial // Hepatology, 2011, Nov. Vol. 54 (5), P.1610–1619.
64. Chalasani N., Younossi Z. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by AGA, AASLD, ACG // Gastroenterology. 2012. Vol. 142. P.1592–1609.
65. Gundermann K.J., Kuenker A. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver disease // Pharmacological Report. 2011. Vol. 63. P. 643–659.
66. Arvind N., Savaikar P., Rajkumar J. Therapy for NAFLD. A comparative study of essential phospholipids vs ursodeoxycholic acid // Indian J Clin Pract. 2006. Vol. 16. P.21–24.
67. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2010, № 4, С. 43-48.
68. Широкова Е.Н., Кузнецова Е.Л., Маевская М.В. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом// РЖГТК, 2007, № 3, С. 52-58.
69. Юрьев К.Л. Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье// Укр. мед. Часопис., 2011, Т. 3 (83), V/VI. - С. 63-69.

70. Вялов С.С. Влияние комплексной терапии фосфолипидами и метионином на липидный спектр при стеатогепатозе // РЖГГК, 2011, № 5, С. 82.
71. Mato J.M., Carama J., Fernandez de Pas J. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized placebo-controlled, double-blind multicenter clinical trial. // *Hepatology*, 1999, Vol. 30, P.1081–1089.
72. Rambaldi A., Glund E., S-аденозил-L-метионин для алкогольных заболеваний печени // Кокрановская база данных систематических отчетов 2006, вып. 2 CD002235.
73. Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in treatment of gestational cholestasis. *BJOG*; 2004; jan; 111(1); p.17–21.
74. Yin D., Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus // *Med J Q ilu*. 2000, Vol. 15, P. 277–278.
75. Скрипник И. Н. Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени // *Сучасна гастроентерологія*, № 4 (48), 2009 С 22-31.
76. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis / El-Kamary S.S., Shardell M.D., Abdel-Hamid M. et al. // *Phytomedicine*- 2009, V. 16, № 5, P. 391-400.
77. Mayer K.E., Meyers R.P., Lee S.S. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review // *J. Viral Hepatitis*, 2005, V. 12, P. 559–567.
78. Pradhan S.C., Girish C. Hepa-toprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine // *Indian J. Med. Res.*, 2006, V. 124, P. 491–504.
79. Radko L., Cybulski W. Application of silymarin in human and animal medicine // *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.*, 2007, V. 1, № 1, P. 022-026.
80. Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches / Dixit N., Baboota S., Kohli K. et al. // *Indian J. Pharmacol.*, 2007, V. 39, № 4, P. 172-179.
81. https://ru.wikipedia.org/wiki/Флора_Казахстана
82. <https://articlekz.com/article/6764>
83. <http://fb.ru/article/231165/neobyichnyie-rasteniya-pustyini-djuzgun-opisanie-ispolzovanie>
84. Сакуов Ж.Н., Мухамбетов Д.Д., Гурцкая Г.М., Жусупова Г.Д. и др. Определение острой токсичности субстанции растения рода *Calligonum*. Сборник избранных статей XX и XXI международных научно-практических конференций «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» Санкт-Петербург, 2016, С. 135-138.
85. Скакун Н.П., Шианько В.В. Состояние ПОЛ и желчеобразования при поражении печени парацетамолом // *Фармакология и токсикология*, 1984, № 4, С. 39-41.

86. Мансурова И.Д. Экспериментальная патология печени // Академия наук Таджикской ССР Институт гастроэнтерологии. – Душанбе.: Дониш, 1976, С. 94-107.
87. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969, С.424
88. Углов Б.А., Кательников Г.П. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях // Самара: Наука, 1994, С.170
89. Еремина Е. Ю. Практическая медицина Гастроэнтерология // Лекарственные поражения печени, 1 (77), март, 2014г, С. 20-29.
90. Е.Ю. Коваленко Вісник проблем біології медицина // особенности гепатотоксичности лекарственных средств: акцент на безопасность назначения (часть 2), 2014, Вип.4, Том 4 (116).
91. Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай Лекарственные поражения печени. НПВП-ассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы // Лікарю-практику // Укр. Мед. Часопис, 1(99) -І/ІІ 2014.
92. Учайкин В. Ф., Молочкова О. В., Писарев А. Г., Чередниченко Т. В., Чаплыгина Г. В. Холестаз при острых и хронических вирусных гепатитах // Детские инфекции, 2014, №3, С. 51-53
93. Буеверов А.О. Возможности патогенетической терапии внутрипеченочного холестаза при лекарственных поражениях печени // Российские Медицинские Вести; 2010; Том XV; № 4; С. 64-67.
94. Циммерман Я.С. первичный билиарный цирроз печени: современные представления // Клиническая медицина, 2015, №7, С. 6-17
95. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А Современный взгляд на проблему диагностики и лечения алкогольного стеатогепатита// Справочник поликлинического врача, 2009, № 04, С. 47-52.
96. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии//Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.), 2012, № 1, С. 27-34.
97. Маевская М.В., Буеверов А.О. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии // РЖГГК, 2009, № 2, С. 14-19.
98. Винницкая Е.В., Киселева А.В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта // Эффективная фармакотерапия, 2014, № 7, С.18-24.
99. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Перспективы использования фитопрепаратов при заболеваниях печени// Медицинский совет, 2014, №13, С. 22-24
100. Liliana Torres González, Noemí Waksman Minsky, Linda Elsa Muñoz Espinosa, Ricardo Salazar Aranda, Jonathan Pérez Meseguer and Paula Cordero Pérez In vitro assessment of hepatoprotective agents against damage induced by acetaminophen and CCl4//BMC Complementary and Alternative Medicine, 2017, Page 2 of 10

101. Прокопчик Н.И., Разводовский Ю.Е., Зубрицкий М.Г., Гавра А.М., Солодуха Д.В. Патоморфология печени при остром алкогольном отравлении // Медицинская панорама, 2009, №3, С.57-56.
102. Долгих М.С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток// Биомедицинская химия, 2008, том 54, вып. 4, С. 376-391.
103. Branden D. Tarlow, Milton J. Finegold, and Markus Grompe Clonal tracing of Sox9+ liver progenitors in oval cell injury // Hepatology, 2014 July; 60(1): P. 278–289. doi:10.1002/hep.27084.