

ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**© Джафарова Р.Э., Абасова С.А.***Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан, AZ1022, Баку, ул. Е. Гасымзаде, 14**Резюме*

Цель. На фоне модели алкогольного гепатита изучить эффективность различных схем лечения, включающих антиоксиданты, урсодеоксихолевую кислоту, фитокомплекс

Методика. Эксперименты ставились на 70 белых лабораторных беспородных крысах, разделенных на 2 группы, где в 1-ой группе были интактные животные (10 крыс), во 2-ой группе животные, у которых моделировали алкогольный гепатит. Животные 2-ой группы были разделены на 6 подгрупп (п/г) по 10 крыс в каждой: 1-я п/г – модель, 2-я п/г – контроль, где животные получали плацебо, 3-я п/г, где в качестве лечения животные получали Альфа-Токоферола ацетат в дозе 50 мг/100 г веса, 4-я п/г – урсодеоксихолевую кислоту в дозе 25 мг/100г веса, 5-я п/г – 10% настой фитокомплекса AZHEPOFIT в дозе 1 мл/100г веса, 6-я п/г – 10% настой фитокомплекса AZHEPOFIT в дозе 1 мл/100г веса животных совместно с урсодеоксихолевую кислоту в дозе 25 мг/100г веса. Лечение получали животные в течение 2-х недель 2 раза в день.

Результаты. На фоне модели алкогольного гепатита применения фитокомплекса совместно с урсодеоксихолевой кислотой в плазме крови животных ALT снижалось на 50,6% при $p < 0,001$, AST – на 27,2% при $p = 0,003$. кР повышался на 47,7% при $p < 0,001$ и составлял $1,66 \pm 0,09$ максимально приближаясь к интактным значениям, равно $1,88 \pm 0,14$. γ -GTP снизилось на 20,3 % при $p < 0,001$. ЛНД снизился на 12,5% при $p = 0,002$. ЩФ – на 34,8% при $p < 0,001$. Снижалось выраженность ПОЛ, практически нормализовались все исследуемые показатели.

Заключение. Сделан вывод, что на фоне алкогольного гепатита применение фитокомплекса AZHEPOFIT в комбинации с урсодеоксихолевой кислотой, оказывает наиболее благоприятное действие, все исследуемые показатели доходят практически до интактных значений.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, оксидативный стресс, маркеры поражения печени, липидный обмен

TREATMENT OF ALCOHOLIC LIVER DAMAGE IN EXPERIMENT**Jafarova R.A., Abasova S.A.***Azerbaijan Medical University, AZ1022, Azerbaijan, Baku, E. Gasimzade St., 14**Abstract*

Objective. To study the effectiveness of various treatment regimens including antioxidants, ursodeoxycholic acid and phytocomplex against the background of the model of alcoholic hepatitis.

Method. The experiments were carried out on 70 white laboratory outbred rats divided into 2 groups, where the first group included intact animals (10 rats and the second group included animals in which alcoholic hepatitis was modeled. Animals of the second group were divided into 6 subgroups (p/g) of 10 rats each: the 1st s/g was model, the 2nd s/g - control, where the animals received placebo, the 3rd s/g where animals received Alpha-Tocopherol acetate at a dose of 50 mg/100 g of weight as a treatment, the 4th s/g received ursodeoxycholic acid at a dose of 25 mg/100 g of weight, the 5th s/g - 10% infusion of AZHEPOFIT phytocomplex at a dose of 1 ml/100 g of weight and in the 6th s/g - 10% infusion of AZHEPOFIT phytocomplex at a dose of 1 ml/100 g of animal weight together with ursodeoxycholic acid at a dose of 25 mg/100 g of weight. The animals received the treatment for 2 weeks twice a day.

Results. Against the background of the model of alcoholic hepatitis, the use of the phytocomplex together with ursodeoxycholic acid in the blood plasma of animals ALT reduced by 50.6% at $p < 0.001$, AST by 27.2% at $p = 0.003$. CR increased by 47.7% at $p < 0.001$ and amounted to 1.66 ± 0.09 , maximally approaching the intact values equal to 1.88 ± 0.14 . γ -GTP decreased by 20.3% at $p < 0.001$. LHD decreased

by 12.5% at $p=0.002$. ALP - by 34.8% at $p < 0.001$. The severity of lipid peroxidation decreased and all the parameters studied were practically normalized.

Conclusion. Against the background of alcoholic hepatitis, the use of the AZHEPOFIT phytocomplex in combination with ursodeoxycholic acid has the most favorable effect, all the studied indicators reach almost intact values.

Keywords: alcoholic hepatitis, oxidative stress, markers of liver damage, lipid metabolism

Введение

Особое место среди патологий гепатобилиарной системы занимают гепатиты неинфекционной этиологии, к которым относятся также гепатиты, развивающиеся в результате избыточного потребления алкоголя [4]. Повышение потребления спиртных напитков, особенно среди молодежи и женщин репродуктивного возраста вызывает серьезную озабоченность данной проблемой во всем мире [3, 7]. Исследования показали, что гепатиты алкогольной этиологии, несмотря на схожесть морфо- и патофизиологических признаков имеет существенные отличия в механизмах развития и структурных поражениях гепатоцитов [6]. И поэтому требует индивидуального подхода к тактике лечения с учетом патогенетических механизмов развития.

На сегодняшний день в лечении неинфекционных гепатитов широко применяются гепатопротекторы. Однако, современные исследования и данные практики показывают, что их эффективность при лечении гепатитов алкогольной этиологии не всегда дает ожидаемый эффект [2, 3]. Поэтому, изучение механизмов патологического поражения печени с учетом роли оксидативного стресса, холестаза и других факторов на состояние гепатоцитов и возможность их регенерации и разработка эффективных схем лечения этих патологий остается актуальной задачей медицинской науки. С учетом вышесказанных, мы сочли целесообразным на фоне модели алкогольного гепатита изучить эффективность различных схем лечения, включающих антиоксиданты, урсодеоксихолевую кислоту, фитокомплекс.

Методика

Эксперименты ставились на 70 белых лабораторных беспородных крысах, разделенных на 2 группы, где в 1-ой группе были интактные животные (10 крыс), во 2-ой группе животные, у которых моделировали алкогольный гепатит. Животные 2-ой группы были разделены на 6 подгрупп (п/г) по 10 крыс в каждой: 1-я п/г - модель, 2-я п/г – контроль, где животные получали плацебо, 3-я п/г, где в качестве лечения животные получали Альфа-Токоферола ацетат в дозе 50 мг/100г веса, 4-я п/г – урсодеоксихолевую кислоту в дозе 25 мг/100г веса, 5-я п/г – 10% настой фитоконплекса AZHEPOFIT в дозе 1 мл/100г веса, 6-я п/г – 10% настой фитоконплекса AZHEPOFIT в дозе 1 мл/100г веса животных совместно с урсодеоксихолевую кислоту в дозе 25 мг/100г веса. Лечение получали животные в течение 2-х недель 2 раза в день.

Все животные, используемые в экспериментах как в основных, так и контрольных группах содержались в одинаковых условиях ухода и пищевого режима. Критерии включения животных в эксперимент: половозрелый возраст, вес в пределах 170-200 г, шерстяной покров без повреждений, пол – самцы. Критерии исключения животных из эксперимента: малый вес, агрессивность. Из эксперимента также исключались животные, у которых при моделировании не развивались симптомы гепатита и биохимические маркеры поражения печени.

Все эксперименты на животных проводились согласно «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», Страсбург, 1986 г. Проведение эксперимента разрешено решением Этического Комитета при Азербайджанском Медицинском Университете за №10 от 16.10.2019 г.

Алкогольный гепатит получали пероральным введением 40% этилового спирта из расчета 1 мл на 100 гр веса животных в течение месяца.

После того как лабораторные данные подтверждали развитие гепатита животным назначали курс лечения α -токоферол (лечение 1), choludexan (лечение 2), фитоконплекс AZHEPOFIT (лечение 3), комбинированное применение фитоконплекса AZHEPOFIT и choludexan (лечение 4).

Кровь, забранная после забоя животных, подвергались соответствующим биохимическим исследованиям представленных ниже.

В крови определяли активность ферментов – аланинаминотрансферазы (ALT) и аспаргатаминотрансферазы (AST), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -GTP), лактатдегидрогеназы (LHD), которое проводили с использованием наборов реактивов производства «HUMAN» на микроанализаторе BIOSKREM MS 2000, производства США. Содержание в крови общего белка (ОБ), общего билирубина (ТВ), среднемoleкулярных пептидов (СМП), С-реактивного белка (С-РБ) определяли на микроанализаторе BIOSKREM MS 2000, производства США с использованием наборов реактивов производства «HUMAN». Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) – гидроперекиси (ГП), концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) по методу А. М. Горячковского (1998) [11], малонового диальдегида (МДА) по методу Л.И. Андреевой и соавт. (1988) [12]. Общий антиоксидантный статус (ОАС), активность каталазы (АК) и супероксиддисмутазы (SOD) определяли методом Bergmeyer (1974). Содержание триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли ферментативным колориметрическим методом набором химических реактивов производства Human, Германия. Определения проводились на анализаторе ФП-9019 (производства Финляндии).

Состав фитокомплекса AZNEPOFIT следующий: семена расторопши пятнистой 2 ч., трава спорыша 1 ч., трава зверобоя продырявленного 1 ч., сельдерей пахучий – 1ч., семена льна 2 ч., корневище с корнями куркумы длиной – 1 ч. Исследования выявили, что фитокомплекс содержит биологически активные соединения из группы флавоноидов, алкалоидов, тритерпеновых эфиров, производных изохинолина. Токсико-фармакологические исследования выявили низкую токсичность (LD_{50}) настоя фитокомплекса.

Статистический анализ количественных данных проведен с применением непараметрических методов – критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Для статистической обработки были использованы программы MS EXCEL и S-PLUS.

Результаты исследования

При моделировании алкогольного гепатита в сыворотке крови животных содержание ALT и AST повышалось в 2,3 и 1,4 раза, а коэффициента Ритиса (кР) при этом снизился в 1,7 раза, γ -GTP, LHD, ЩФ- повысилось 26%, 7,2%, 61,6% соответственно (табл. 1), ТВ, СМП и С-РБ повысились в 3,1, 1,4 и 2, 3 раза соответственно, а ОБ снизился на 39,8% (табл. 2), ГП, ДК, МДА повысились в 1,9, 1,8 и 1,9 раза, а ОАС, АК, SOD снизились на 30,9%, 44,0% и 2,4% ($p=0,733$). (табл. 3), ЛПНП, ЛППП, ОХ, ТГ повысились в 5,8, 2,5, 3,4, 1,2 раз соответственно, а ЛПВП при этом понижалось в 2,8 раз (табл. 4). Все изменения статистически достоверны при $p < 0,001$ и $p < 0,01$, за исключением снижения активности SOD при $p > 0,05$. Как видно из полученных результатов все исследуемые показатели резко изменились в патологическую сторону, что свидетельствует о развитии экспериментального гепатита. В контрольной п/г эти показатели по сравнению с п/г модель изменялись незначительно, и эти изменения статистической достоверностью не обладали.

Из табл. 1 видно, у животных 3-й п/г содержание ALT повышалось на 2,3% при $p = 0,623$, AST – на 1% при $p = 0,705$, а кР снижался на 0,4% при $p = 0,791$ и равнялся 1,12, тогда как в норме этот коэффициент равен $1,88 \pm 0,7$. А в группе модель снижался до $1,14 \pm 0,05$. Содержание γ -GTP повысилась на 0,7% при $p = 0,939$, LHD – на 22,5% при $p = 0,001$. ЩФ – на 14,6%. при $p = 0,028$.

В 4-й п/г в отличие от 3-ей п/г наблюдается положительная динамика изменений. Так содержание ALT в крови снижалось на 29,7% при $p < 0,001$, AST – на 17,8 при $p = 0,008$. Коэффициент Ритиса составлял 1,30, повышаясь по сравнению с п/г группой модель на 15,9% при $p = 0,019$. Все изменения статистически достоверны. Содержание γ -GTP в крови животных снизилось на 13,2% при $p = 0,003$. LHD повышался на 15,0% при $p = 0,002$. ЩФ снижался на 7,9% при $p = 0,092$ (не достоверно). Содержание γ -GTP в крови животных снизилось на 16,4 % при $p = 0,001$. При этом LHD снизился на 8,5% при $p = 0,001$, ЩФ – на 42,3% при $p < 0,001$.

В 5-й п/г содержание ALT снижалось на 24,5% при $p = 0,001$, AST – на 19,6% при $p = 0,005$. кР при этом повышался на 6,1% при $p = 0,140$ и составлял $1,19 \pm 0,06$. Содержание γ -GTP в крови животных снизилось на 16,4 % при $p = 0,001$. LHD снизился на 8,5% при $p = 0,001$ ЩФ – на 42,3% при $p < 0,001$.

В 6-й п/г содержание ALT снижалось на 50,6% при $p < 0,001$, AST – на 27,2% при $p = 0,003$. кР повышался на 47,7% при $p < 0,001$ и составлял $1,66 \pm 0,09$ максимально приближаясь к интактным

значениям, равному $1,88 \pm 0,14$. γ -ГТФ снизилось на 20,3 % при $p < 0,001$. ЛНД снизился на 12,5% при $p = 0,002$. ЩФ – на 34,8% при $p < 0,001$.

Таблица 1. Изменение содержания в крови аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также коэффициента Ритиса, γ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы на фоне алкогольной модели гепатита

Показатель	Стат. показатель	интакт	модель	контроль	лечение1	лечение2	лечение3	лечение4
Кол-во животных		10	10	10	10	10	10	10
ALT (UE)	M±m	15,4±1,0	35,4±1,6	34,7±1,8	36,3±1,6	24,9±0,3	26,8±0,8	17,5±0,6
	Min- Max	10,8-20,0	28,7-42,0	27,7-41,0	28,7-42,1	23,0-27,0	23,0-31,0	15,0-21,0
	Median	14,9	37,4	37,3	37,5	25,0	27,3	17,0
	Q ₁ ; Q ₃	12,7; 18,1	30,0; 40,0	28,0; 39,0	30,2; 40,7	24,0; 25,0	25,0; 28,0	17,0; 18,0
AST (UE)	M±m	27,8±0,7	39,4±1,7	39,0±1,6	39,8±2,1	32,4±0,9	31,7±1,2	28,7±0,9
	Min- Max	23,4-31,2	29,9-45,0	30,0-45,0	30,0-49,0	30,0-37,0	27,0-38,0	25,0-32,0
	Median	27,9	39,4	38,5	41,0	31,5	31,5	30,0
	Q ₁ ; Q ₃	26,5; 29,7	37,5; 44,0	37,0; 44,0	34,0; 46,0	30,0; 35,0	27,0; 35,0	25,0; 31,0
Коэффициент Ритиса	M±m	1,88±0,14	1,12±0,06	1,14±0,08	1,12±0,09	1,30±0,04	1,19±0,06	1,66±0,09
	Min- Max	1,28-2,62	0,93-1,49	0,94-1,60	0,71-1,60	1,11-1,54	0,98-1,52	1,19-2,06
	Median	1,83	1,06	1,07	1,09	1,28	1,13	1,76
(AST/ALT)	Q ₁ ; Q ₃	1,61; 2,25	0,98; 1,18	0,98; 1,13	0,93; 1,20	1,20; 1,40	1,09; 1,24	1,50; 1,77
	γ -ГТФ (UE)	M±m	29,2±0,6	36,8±0,9	35,8±1,3	37,0±0,9	31,9±0,9	30,7±0,6
Min- Max		25,4-32,3	31,7-40,5	30,0-40,0	32,0-40,0	30,0-37,0	27,9-33,2	27,0-30,0
Median		28,9	36,6	35,5	36,5	30,0	30,6	30,0
Q ₁ ; Q ₃		28,6; 30,3	35,2; 39,1	33,0; 40,0	35,0; 40,0	30,0; 35,0	29,0; 32,2	29,0;
лактатдегидрогеназа TV/L	M±m	418,0±22,4	448,0±6,3	446,0±6,2	549,0±m	515,0±14,5	410,0±5,6	392,0±11,1
	Min- Max	324,0-530,0	420,0-470,0	420,0-480,0	450,0-600,0	450,0-580,0	380,0-430,0	350,0-450,0
	Median	422,5	450,0	445,0	560,0	500,0	415,0	380,0
	Q ₁ ; Q ₃	350,0	430,0	430,0	530,0	500,0	390,0	370,0
Щелочная фосфатаза (mkAK)	M±m	1,650±0,14	2,670±0,09	2,650±0,07	3,060±0,13	2,460±0,08	1,540±0,10	1,740±0,06
	Min- Max	0,90-2,20	2,30-3,00	2,40-3,00	2,50-4,00	2,20-2,80	0,90-1,80	1,50-2,00
	Median	1,71	2,75	2,70	3,00	2,45	1,70	1,70
	Q ₁ ; Q ₃	1,30; 2,00	2,30; 3,00	2,40; 2,80	2,80; 3,20	2,20; 2,70	1,50; 1,70	1,60; 2,00

Таблица 2. Изменение содержания в крови общего билирубина, общего белка, среднемолекулярных пептидов, с-реактивного белка на фоне алкогольной модели гепатита

Показатель	Стат. показатель	интакт	модель	контроль	лечение1	лечение2	лечение3	лечение4
Общий билирубин mkmol/l	Кол-во животных	10	10	10	10	10	10	10
	M±m	12,3±0,4	38,1±0,7	38,4±0,5	55,5±1,9	21,2±0,9	19,6±0,4	13,7±0,6
	Min- Max	10,6-14,4	34,8-40,9	35,4-40,1	47,7-67,5	17,5-27,5	18,7-21,0	11,7-17,8
	Median	12,1	38,4	38,4	55,8	20,1	19,2	13,3
	Q ₁ ; Q ₃	11,5; 13,4	35,8; 40,1	37,7; 40,1	49,1; 58,6	19,2; 22,5	18,7; 20,9	12,9; 14,3
Общий белок g/l	M±m	74,8±2,0	45,0±1,4	42,7±1,2	39,1±0,6	51,6±2,5	61,9±1,3	71,4±1,9
	Min- Max	64,0-83,0	38,0-50,0	38,0-50,0	37,0-42,0	45,0-65,0	55,0-67,0	65,0-80,0
	Median	75,5	46,0	43,0	39,0	47,0	62,5	72,5
	Q ₁ ; Q ₃	70,0; 81,0	40,0; 49,0	39,0; 44,0	37,0; 41,0	45,0; 55,0	57,0; 65,0	65,0; 77,0
Среднемолекулярные пептиды ng/ml	M±m	0,369±0,011	0,517±0,022	0,509±0,017	0,547±0,021	0,424±0,018	0,396±0,013	0,388±0,008
	Min- Max	0,300-0,420	0,410-0,630	0,420-0,580	0,450-0,650	0,370-0,550	0,350-0,470	0,350-0,420
	Median	0,370	0,495	0,490	0,575	0,400	0,385	0,390
	Q ₁ ; Q ₃	0,350; 0,400	0,470; 0,580	0,470; 0,550	0,490; 0,580	0,380; 0,470	0,370; 0,420	0,360; 0,410
С-реактивный белок Mq/l	M±m	1,60±0,16	3,20±0,13	4,00±0,00	4,00±0,00	3,70±0,15	3,00±0,15	1,50±0,17
	Min- Max	1-2	3-4	4-4	4-4	3-4	2-4	1-2
	Median	2,0	3,0	4,0	4,0	4,0	3,0	1,5
	Q ₁ ; Q ₃	1; 2	3; 3	4; 4	4; 4	3; 4	3; 3	1; 2

Анализ результатов биохимических исследований плазмы крови животных, представленных в табл. 2 показал, что содержание ТБ в 3-й п/г повысился на 45,7% при $p < 0,001$. Содержание ОБ при этом снизилось на 13,1% при $p = 0,008$, СМП – повысился на 5,8% при $p = 0,381$, а С-РБ – на 8,1% при $p = 0,067$.

Содержание ТБ в 4-ой п/г снизился на 44,4% при $p < 0,001$. Содержание ОБ при этом повысился на 14,7% при $p = 0,127$. СМП – снизился на 18,0% при $p < 0,005$, а С-РБ оставалось на прежнем уровне.

У животных 5-й п/г в плазме крови содержание ТБ снизился на 48,4% при $p = 0,001$. Содержание ОБ при этом повысился на 37,6% при $p < 0,001$. СМП - снизился на 23,4% при $p = 0,001$. С-РБ - снизился на 18,9% при $p = 0,007$.

В крови животных 6-й п/г по сравнению с п/г модель ТБ снизился на 64,1% при $p < 0,001$. Содержание ОБ при этом повысилось на 58,7% при $p < 0,001$, СМП – снизился на 25,0% при $p < 0,001$, С-РБ - снизился на 59,5% при $p < 0,001$.

Определение изменения содержания продуктов ПОЛ и изменение антиоксидантного состояния представлены в табл. 3, из которого видно, что повышенное при моделировании содержание ГП у животных 3-й п/г снижалось на 28,6% при $p < 0,001$. Содержание МДА И ДК в плазме крови животных также снижалось на 11,2% при $p = 0,110$ и 21,4% при $p = 0,001$ соответственно. ОАС крови повышалось по сравнению с п/г модель на 49,1% при $p < 0,001$, при этом АК снизилась на 0,2% при $p = 0,879$, активность SOD на 5,3% при $p = 0,088$.

В 4-й п/г содержание ГП снижалось на 34,5% при $p < 0,001$. Содержание МДА И ДК в плазме крови животных также снижалось на 37,9% при $p < 0,001$ и 30,4% при $p < 0,001$ соответственно. ОАС в крови животных повышалось на 20,3% при $p < 0,001$, а АК по сравнению с п/г группой модель снизилась на 5,5% при $p = 0,036$, активность SOD по сравнению с п/г группой модель снизилась на 11,7% при $p = 0,036$.

Таблица 3. Изменение содержания в крови показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса на фоне алкогольной модели гепатита

Показатель	Стат. показатель	интакт	модель	контроль	лечение1	лечение2	лечение3	лечение4
Гидроперекиси nmol/mg	Кол-во жив.	10	10	10	10	10	10	10
	M±m	1,70±0,12	3,22±0,11	3,10±0,10	2,30±0,12	2,11±0,10	1,90±0,08	1,58±0,09
	Min- Max	1,00-2,10	2,70-3,75	2,70-3,70	1,70-2,90	1,70-2,70	1,50-2,20	1,20-2,00
	Median	1,80	3,18	3,00	2,25	2,00	1,90	1,60
	Q ₁ ; Q ₃	1,30; 2,00	2,96; 3,45	3,00; 3,30	2,00; 2,60	1,90; 2,30	1,70; 2,20	1,30; 1,90
Диеновые конъюгаты nmol/mg	M±m	1,58±0,10	2,77±0,11	2,65±0,10	2,46±0,12	1,72±0,07	1,92±0,02	1,39±0,07
	Min- Max	1,00-2,00	2,10-3,30	2,00-3,10	1,70-2,90	1,40-2,00	1,80-2,00	1,00-1,70
	Median	1,60	2,70	2,65	2,45	1,75	1,90	1,45
Малоновы й диальдеги д nmol/mg	Q ₁ ; Q ₃	1,40; 1,80	2,60; 3,00	2,50; 2,90	2,20; 2,80	1,50; 1,90	1,90; 2,00	1,30; 1,50
	M±m	1,44±	2,79±	2,67±	2,19±	1,94±	1,86±	1,34±
	Min- Max	0,80-	2,20-	2,20-	1,70-	1,70-	1,70-	1,00-
	Median	1,60	2,85	2,70	2,15	2,00	1,80	1,35
Общий антиоксидантный статус nmol/mg	Q ₁ ; Q ₃	1,20;	2,70;	2,60;	2,00;	1,80;	1,80;	1,20;
	M±m	16,9±0,4	11,7±0,2	11,6±0,2	17,4±0,2	14,0±0,1	17,6±0,2	17,6±0,1
	Min- Max	15,0-18,0	10,9-12,7	10,7-12,8	16,5-18,0	13,7-14,3	16,9-18,3	17,0-
	Median	17,0	11,5	11,7	17,2	14,1	17,6	17,5
Активност ь каталазы nmol/mg	Q ₁ ; Q ₃	16,0; 18,0	11,3; 11,9	11,2; 11,9	17,0; 17,9	13,8; 14,2	17,0; 17,9	17,4; 17,7
	M±m	12,2±0,4	6,8±0,1	6,7±0,1	6,8±0,1	6,4±0,1	9,0±	8,9±0,2
	Min- Max	10,1-13,4	6,5-7,3	6,4-7,0	6,4-7,3	6,0-7,0	8,0-10,0	8,0-9,7
	Median	12,7	6,8	6,7	6,8	6,4	8,9	8,7
Суперокси д дисмутаза (nmol/mg)	Q ₁ ; Q ₃	11,2; 13,1	6,5; 7,0	6,5; 7,0	6,5; 7,0	6,1; 6,8	8,5; 9,5	8,5; 9,3
	M±m	2,53±0,28	2,47±0,06	2,43±0,05	2,60±	2,18±0,10	3,19±0,11	2,50±0,07
	Min- Max	1,00-4,10	2,20-2,70	2,20-2,70	2,50-2,70	1,80-2,70	2,70-3,70	2,20-3,70
	Median	2,60	2,45	2,40	2,60	2,10	3,10	2,50
Q ₁ ; Q ₃	1,90; 2,90	2,30; 2,60	2,30; 2,60	2,50; 2,70	1,90; 2,50	2,90; 2,50	2,30; 2,60	

В 5-ой п/г содержание ГП в крови животных по сравнению с п/г модель снижалось на 41,0% при $p < 0,001$. Содержание МДА И ДК в плазме крови животных также снижалось на 30,7% при $p < 0,001$ и 33,3% при $p < 0,001$ соответственно. ОАС в крови животных повышалось на 50,8% при $p < 0,001$, АК – на 31,5% при $p < 0,001$, активность SOD – на 29,1% при $p < 0,001$.

В крови животных 6-й п/г по ГП снижалось на 50,9% при $p < 0,001$. Содержание МДА И ДК в плазме крови животных также снижалось на 49,8% при $p < 0,001$ и 51,9% при $p < 0,001$ соответственно, ОАС повышалось на 50,7% при $p < 0,001$, АК – на 29,9% при $p < 0,001$, активность SOD – на 32,1% при $p < 0,001$.

Таблица 4. Изменение содержания в крови показателей липидного обмена на фоне алкогольной модели гепатита

Показатель	Стат. показатель	интакт	модель	контроль	лечение1	лечение2	лечение3	лечение4
Липопротеиды низкой плотности (nmol/l)	Кол-во жив.	10	10	10	9	10	10	10
	M±m	2,78±0,04	16,04±0,53	15,74±0,31	18,10±0,40	15,00±0,47	7,43±0,25	3,60±0,13
	Min- Max	2,60-3,00	13,60-18,60	14,70-17,20	16,30-19,60	13,50-17,50	6,30-8,50	3,10-4,30
	Median	2,75	16,00	15,60	18,60	14,35	7,35	3,60
	Q ₁ ; Q ₃	2,70; 2,80	14,60; 17,10	14,80; 16,80	17,10; 19,00	13,70; 16,30	6,70; 8,40	3,25; 3,90
Липопротеиды очень низкой плотности (nmol/l)	M±m	0,88±0,03	2,20±0,10	4,24±1,97	2,38±0,07	2,03±0,05	1,79±0,03	1,17±0,03
	Min- Max	0,70-1,00	1,80-2,50	2,00-2,20	2,00-2,60	1,90-2,30	1,70-2,00	1,00-1,30
	Median	0,90	2,40	2,40	2,50	2,00	1,80	1,20
	Q ₁ ; Q ₃	0,80; 0,90	1,80; 2,50	2,20; 2,40	2,40; 2,50	1,90; 2,20	1,70; 1,80	1,20; 1,20
Липопротеиды высокой плотности (nmol/l)	M±m	1,99±0,10	0,70±0,06	0,82±0,03	0,75±0,03	0,93±0,03	1,56±0,05	1,91±0,05
	M±m	1,99±0,10	0,70±0,06	0,82±0,03	0,75±0,03	0,93±0,03	1,56±0,05	1,91±0,05
	Min- Max	1,65-2,44	0,40-0,90	0,60-0,90	0,60-0,90	0,80-1,00	1,30-1,70	1,70-2,20
	Median	2,11	0,70	0,80	0,75	0,95	1,60	1,85
	Q ₁ ; Q ₃	1,65; 2,25	0,60; 0,90	0,80; 0,90	0,70; 0,80	0,90; 1,00	1,40; 1,70	1,80; 2,00
Общий холестерин (nmol/l)	M±m	5,64±0,12	18,94±0,47	18,82±0,28	21,28±0,36	17,96±0,44	10,78±0,26	6,68±0,14
	Min- Max	5,18-6,12	17,00-21,00	18,00-20,00	19,70-22,70	16,50-20,30	9,70-11,90	6,15-7,30
	Median	5,76	18,60	18,55	21,80	17,50	10,75	6,80
	Q ₁ ; Q ₃	5,18; 5,97	18,00; 20,00	18,00; 20,00	19,90; 22,00	16,70; 19,20	9,90; 11,70	6,20; 7,00
Триглицериды (nmol/l)	Mean	1,81±0,09	2,24±0,10	2,06±0,06	2,28±0,10	1,95±0,07	1,85±0,04	1,81±0,05
	Min- Max	1,40-2,20	1,70-2,60	1,80-2,40	1,80-2,70	1,60-2,30	1,70-2,00	1,60-2,00
	Median	1,75	2,30	2,05	2,40	2,00	1,90	1,75
	Q ₁ ; Q ₃	1,60; 2,10	2,10; 2,50	2,00; 2,20	1,90; 2,50	1,80; 2,10	1,70; 1,90	1,70; 2,00

Изменение содержания показателей липидного обмена в крови на фоне различных схем лечения демонстрируется в таб 4. Как видно из данных таблицы содержание ЛПНП в 3-й п/г, повышалось 12,8% при $p = 0,011$. Содержание ЛППП в крови животных снижалось на 8,1% при $p = 0,127$, ОХ снижалось на 12,4% при $p = 0,006$, а ТГ – на 1,9% при $p = 0,647$. Содержание в плазме крови ЛПВП при этом повышалось на 7,1% при $p = 0,560$

В 4-й п/г содержание ЛПНП в п/г по сравнению с п/г модель снижалось 6,5% при $p = 0,112$, ЛППП – на 7,7% при $p = 0,358$. ОХ – на 5,2% при $p = 0,150$, а ТГ – на 12,9% при $p = 0,023$. Содержание в плазме крови ЛПВП при этом повышалось на 32,9% при $p = 0,003$.

В 5-й п/г содержание ЛПНП снижалось 53,7% при $p < 0,001$, ЛППП – на 18,6% при $p = 0,005$, ОХ – на 43,1% при $p < 0,001$, а ТГ – на 17,4% при $p = 0,008$. Содержание в плазме крови ЛПВП при этом повышалось на 12,29% при $p < 0,01$

В 6-й п/г содержание ЛПНП по сравнению с п/г модель снижалось на 77,5% при $p < 0,001$, ЛППП – на 46,8% при $p < 0,001$, ОХ – на 64,7% при $p < 0,001$, а ТГ – на 19,2% при $p = 0,003$. Содержание в плазме крови ЛПВП при этом повышалось на 17,29% при $p < 0,01$.

Обсуждение результатов исследования

Как видно из полученных результатов все исследуемые показатели наиболее близко подходят к интактным значениям при лечении фитокомплексом комбинированно с урсodeоксихолевой кислотой. Тогда так результаты лечения Альфа-Токоферола ацетатом не удовлетворительны. Так, на фоне применения Альфа-Токоферола ацетата наблюдается повышение ALT и AST, а также СМП и С-РБ и несмотря на то, что в процентном отношении это повышение незначительно и статистически не подтверждаются при $p > 0,05$, сам факт имеет теоретическое значение в объяснении механизма патогенеза развития алкогольного гепатита и разработки методики лечения. Известно, что витамин Е стимулирует синтез и выделение фертильных гормонов, которые при помощи глобулинов доставляются к органам мишеням. На фоне поражения печени алкоголем снижается как синтез переносчиков глобулинов, так и метаболическая функция печени, что на фоне избытка витамина Е, еще больше приводит к накоплению метаболитов, поражающих печень [1]. На фоне применения урсodeоксихолевой кислоты наблюдается положительная динамика изменений исследуемых показателей, что связано по всей вероятности уменьшением холестаза и антиоксидантным действием урсodeоксихолевой кислоты [5, 6].

На фоне лечения фитокомплексом наблюдается значительное улучшение функционального состояния печени, что отражается в положительной динамике изменений всех исследуемых показателей. Богатый состав биологически активных соединений фитокомплекса, оказывающих антиоксидантное, противовоспалительное, желчегонное, регенерирующее и репаративное действие на гепатоциты, общее системное действие на организм обуславливает значительный положительный эффект на фоне алкогольного экспериментального гепатита [2-4]. При лечении фитокомплексом в комбинации с урсodeоксихолевой кислотой наблюдается потенцирование положительного эффекта в следствие синергизма действующих фармакологически активных веществ фитокомплекса с урсodeоксихолевой кислотой. При этом все исследуемые показатели приближаются к интактным значениям. Так, содержание в крови основных маркеров поражения печени, таких как ALT и AST практически доходят до интактных значений, отличаясь от них на 14% при $p = 0,118$ и 3,3%, при $p = 0,471$, т.е. эти отличия статистически не достоверны при $p > 0,05$. При этом кРитиса практически доходил до интактных значений, что говорит о нормальном функциональном состоянии печени.

Заключение

Таким образом, нами установлено, что на фоне алкогольного гепатита применение фитокомплекса AZHEPOFIT в комбинации с урсodeоксихолевой кислотой, оказывает наиболее благоприятное действие, все исследуемые показатели доходят практически до интактных значений, ингибирует процессы перекисного окисления липидов и нормализует функциональное состояние печени, что позволяет рекомендовать подобную схему лечения алкогольного гепатита для дальнейших исследований с целью внедрения в перспективе в медицинскую практику.

Литература (references)

1. Гендриксон Л.Н., Винницкая Е.В., Хомерики С.Г. и др. Лекарственное повреждение печени, индуцированное приемом витаминов А и Е // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т.15, №36. – С. 56-62. [Gendrikson L.N., Vinnickaja E.V., Homeriki S.G. i dr. *Effektivnaja farmakoterapija*. Effective Pharmacotherapy. – 2019. – Т.15, N36. – С. 56-62. (in Russian)]
2. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени // Медицинский алфавит. – 2020. – №10. – С. 25-32. [Eremina E.Ju. *Medicinskij alfavit*. Medical Alphabet. – 2020. – N10. – С. 25-32. (in Russian)]
3. Королева М.Б., Некрасова С.П. Алкогольный гепатит // Лекарственный вестник. – 2017. – Т.11, №2. – С. 9-16. [Koroleva M.B., Nekrasova S.P. *Lekarstvennyj vestnik*. Medicinal Herald. – 2017. – Т.11, N2. – С. 9-16. (in Russian)]
4. Туртуев Ц.Д., Дашинамжилов Ж.Б. Гапатозащитное действие фитоэкстракта «СЭ-ГОД-5» при экспериментальном алкогольном гепатите // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 22, №6. – С. 170-171. [Turtuev C.D., Dashinamzhilov Zh.B. *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2012. – Т. 22, N6. – С. 170-171. (in Russian)]

5. Hepatol J. EASL Clinical Practice Guide-lines: Drug-induced liver injury // European Association for the Study of the Liver. – 2019. – V.70, N6. – P.1222-1261.
6. Hillman L., Gottfried M., Whitsett M. et al. Clinical features and outcomes of complementary and alternative medicine induced acute liver failure and injury // American Journal of Gastroenterology. – 2016. – V.111, N7. – P. 958-965.
7. Rao A., Rule Jody A., Hameed B. Secular Trends in Severe Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in North America: An Update From the Acute Liver Failure Study Group Registry // American Journal of Gastroenterology. – 2022. – V.117, N4. – P. 617-626.

Информация об авторах

Джафарова Рена Энвер кызы – доктор биологических наук, заведующая отделом токсикологии Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета. E-mail: rjafarova@bk.ru

Абасова Севиндж Ариф кызы – диссертант отдела токсикологии Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета. E-mail: rjafarova@bk.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.