

# ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ИНДУЦИРОВАННЫМ АЛКОГОЛЕМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

*Завгородняя А. Г.*

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Быков И. М.*

*Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар*

**Резюме.** В исследовании дана оценка гепатопротекторной терапии серосодержащими препаратами в эксперименте. Изучение особенностей прооксидантно-антиоксидантного баланса крови и эндогенной интоксикации проводили на пяти группах крыс: интактной (1), с двухмесячной алкоголизацией (2), с коррекцией адеметионином (3) и липоевой кислотой (4), комбинированно (5). Установлено, что показатель активности основных маркеров цитолиза гепатоцитов в плазме крови АСТ, АЛТ и ЛДГ минимален в 5 группе (- 16 %, 48 %, 42 % от 2-ой группы соответственно) и меньше, чем при монотерапии. Лечение в комплексе демонстрирует хороший синергический эффект по показателям лактат и креатинин (- 23,5 % и 11 % соответственно от 2-ой группы). Влияние комплексного лечения на активность показателей - мочевины, общий белок, альбумин и глюкоза невелико. Сочетанная терапия дала маленькое улучшение антиоксидантной активности (- 32 – 40 % от контроля), но свела накопление продуктов окисления биомолекул к минимуму: ТБК-реактивных продуктов (- 46 % от 2-ой группы и - 36 – 40 % от 3-й и 4-й групп). Анализ итоговых показателей указывает на превосходство комплексного подхода к гепатопротекторной терапии.

**Ключевые слова:** алкогольный гепатит, гепатопротекторы, антиоксиданты, адеметионин, липоевая кислота.

**Актуальность.** Печень, являясь основным местом метаболизма спирта, подвержена окислительному стрессу от действия на гепатоциты токсичных продуктов разложения – уксусной кислоты и ацетальдегида. В связи с нарастающей проблемой алкоголизации населения, приводящей к повышению смертности [1], сохраняется актуальность поиска эффективных средств коррекции нарушений функции печени.

**Цель:** с учетом незначительного влияния гепатопротекторной монотерапии на цитолитический синдром больных, дать оценку комбинированной терапии серосодержащими

препаратами – адеметионином и липоевой кислотой в сравнении с монотерапией.

## **Задачи:**

1. Разработать экспериментальную модель алкогольного повреждения печени у лабораторных животных *in vivo*.

2. Оценить состояние звеньев системы неспецифической защиты организма (антиоксидантной системы, функциональной детоксикации).

3. Провести поиск новых способов метаболической коррекции с помощью комбинированного использования серосодержащих препаратов.

**Материалы и методы.** В

исследование было включено 5 групп самцов белых крыс по 15 животных по методике Dear G. W. et al. [2].

1-я - контрольная (интактные крысы); 2-я - животные двухмесячной алкоголизации по возрастающей схеме (10 % этиловый спирт в 1-ю неделю, 20 % - во 2-ю неделю, 30 % - в 3-ю неделю); 3-5-я - группы – корригирующая терапия на фоне хронической алкогольной интоксикации адеметионином, липоевой кислотой и их комбинированным препаратом в дозировке 10 мг/100 г массы тела/сут. Проведение эксперимента соответствовало положениям Европейской комиссии по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986) с одобрения Независимого Этического комитета (протокол № 111 от 14.09.2022 г.)

Биохимическая оценка цитолитического синдрома у крыс включала измерение стандартных маркеров: АЛТ, АСТ, ЛДГ, а также ряда плазменных показателей (альбумин, общий белок, мочевины, глюкоза, лактат, креатинин, КФК). Анализ выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе с применением коммерческих наборов реагентов британской фирмы Randox.

Состояние антиоксидантной активности определяли двумя способами: методом FRAP [3] и методом по скорости абсорбции катионного радикала ABTS [4].

Содержание восстановленного глутатиона определяли с помощью реактива Элмана ДТНБ (5,5'-дитиобис-(2-нитробензойная кислота)) в среде фосфатного буфера с pH=7,4 [5]. Содержание ТБК-рп (ТБК-реактивных продуктов) определяли следующим

образом: эритроцитарная взвесь после часовой инкубации в физрастворе смешивалась с 20% трихлоруксусной кислотой и раствором ТБК. Оптическая плотность надосадочной жидкости измерялась при длинах волн 450 нм и 532 нм после нагревания на водяной бане при 100°C и центрифугирования.

Обработку результатов проводили с использованием программы Stat Plus (AnalystSoft Inc.) для ОС Windows.

### **Результаты и их обсуждение.**

Анализ изменения маркеров повреждения печени показал, что при двухмесячном употреблении спирта показатели цитолиза гепатоцитов АЛТ, АСТ, ЛДГ в 2,5-4 раза превышали контрольные. Показатели в 5-й группе были наименьшими - на 42 %, 48 % и 16 % ниже относительно группы сравнения соответственно. Тогда как показатели 3-4-й групп не имели статистических отличий от таковых в группе сравнения. Эффективность данной комбинации можно объяснить сочетанием препаратов с разными механизмами действия. Уровень альбумина в плазме крови - важный показатель синтетической функции печени. При ее поражении он снижен. Позитивное действие адеметионина (+3 % к группе сравнения) на уровень альбумина гасится негативным влиянием липоевой кислоты (-9,9 %), приблизив результат статистически к нулю (-6,6 %). Данный эффект требует дополнительного изучения. Действие комбинации адеметионина и липоевой кислоты (-6 % относительно 2 группы) было наиболее щадящим в отношении белкового обмена, чем адеметионин (-11 %) и

липоевая кислота (-19 %), ни один препарат не предотвращал полностью распад белков. Уровень общего белка в крови во всех вариантах лечения падал. Концентрация глюкозы в крови может меняться неоднозначно, но часто наблюдается ее снижение из-за нарушения гликогенолиза и глюконеогенеза в поврежденной печени. Показатель уровня глюкозы в крови при приеме адеметионина к группе сравнения снижался на 9,5 %, при приеме липоевой кислоты зафиксировано снижение на 22 %, комбинации препаратов - на 6,5 %. Накопление лактата (лактатацидоз) при алкогольном поражении печени происходит из-за нарушения окислительно-восстановительного потенциала в гепатоцитах, а также прямого повреждения митохондрий, утилизирующих лактат. Эффект от приема адеметионина очень незначительный (на 2,18 % ниже группы сравнения). Липоевая кислота дает умеренный положительный эффект (-6,13 %). Комбинация адеметионина и липоевой кислоты, снижая показатель на 23,78 %, имеет выраженный и статистически значимый эффект. Препараты проявляют синергический эффект, так как действуют на разные звенья патологической цепи. Креатинин не является прямым маркером функции печени. Его повышение указывает на нарушение функции почек. В группе № 2 уровень креатинина самый высокий. Снижение показателей при введении адеметионина самое низкое (на 0,2 % относительно группы сравнения). Липоевая кислота умеренно снижает (-7,35 %). Комбинация показывает лучший результат (-10,72 %), демонстрируя синергический эффект.

Креатинфосфокиназа (КФК) также не является специфическим маркером поражения печени. Лечение адеметионином привело к повышению КФК на 35 % относительно группы сравнения из-за мощного антидепрессивного и активирующего эффекта, увеличив активность животных. Результат применения липоевой кислоты еще хуже (+52,5 %). Комбинация препаратов показала максимальный рост КФК (+56,6 %). Рост уровня КФК указывает на побочный аспект эксперимента - возможно на повреждение мышц. Признаком нарушения синтетической функции печени является снижение уровня мочевины в крови. Липоевая кислота почти не предотвращает угнетения данной функции (-19 % относительно группы сравнения) в отличие от адеметионина (-13,36 %). Комбинация (-4,88 %) дала наименьшее снижение, то есть она лучше всего сохранила синтетическую функцию печени, приблизившись к контролю. Комбинация адеметионина и липоевой кислоты показала не большую антиоксидантную активность из-за небольшого снижения уровня цитолиза гепатоцитов. Монотерапия показала всего 15 % снижения относительно группы сравнения, уровень ТБК-рп в крови крыс 5-й группы был на 46 % ниже значения соответствующего маркера, и на 36 - 40 % ниже, чем у животных 3-й и 4-й групп. Представленные данные являются фрагментами общей картины, но даже они позволяют увидеть потенциальное преимущество комбинированной терапии.

#### **Выводы:**

1. Комбинированная терапия продемонстрировала более высокое

качество лечения, превосходящее эффект каждого из препаратов в отдельности. Это указывает на то, что патогенез алкогольного поражения печени многогранен, и для эффективного лечения необходимо одновременное воздействие на несколько мишеней: и на окислительный стресс, и на митохондриальную функцию, и на регенеративный потенциал гепатоцитов.

2. Комбинация адеметионина и липоевой кислоты демонстрирует выраженный синергический эффект, что делает ее качественно более эффективной в лечении метаболических нарушений при алкогольной болезни печени.

### Литература

1. Карпищенко, А. И. (ред.). Медицинские лабораторные технологии : руководство по клинической лабораторной диагностике : в 2 т. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – 472 с.
2. Здравоохранение в России. 2023 : стат. сб. / Окладников С. М., Никитина С. Ю., Александрова Г. А., Ахметзянова Р. Р., Голубев Н. А. [и др.] ; Росстат. – Москва, 2023. – 179 с. – Текст : электронный. – (дата обращения: 29.01.2024).
3. Dear J. W., Ng M. L., Bateman D. N., Leroy Sivappiragasam P., Choi H. [et al.] A metabolomic analysis of thiol response for standard and modified N-acetyl cysteine treatment regimens in patients with acetaminophen overdose // *Clinical and Translational Science*. – 2021. – Vol. 14, № 4. – P. 1476–1489.
4. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview // *Archives of Toxicology*. – 2020. – Vol. 94, № 3. – P. 651–715.
5. Rumpf J., Burger R., Schulze M. Statistical evaluation of DPPH, ABTS, FRAP, and Folin Ciocalteu assays to assess the antioxidant capacity of lignins // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2023. – Vol. 233. – P. 123-470.

## INVESTIGATION OF THE COMPLEX USE OF HEPATOPROTECTORS IN AN EXPERIMENT WITH ALCOHOL-INDUCED LIVER DAMAGE

*Zavgorodnyaya A. G.*

*Tutor: professor Bykov I. M.*

*Kuban State Medical University, Krasnodar*

**Resume.** The study evaluates hepatoprotective therapy with sulfur-containing drugs in an experiment. The study of the features of the prooxidant-antioxidant balance of blood and endogenous intoxication was carried out on five groups of rats: intact (1), with two months of alcoholism (2), with correction by ademetionine (3) and lipoic acid (4), combined (5). It was established that the activity levels of key markers of hepatocyte cytolysis in blood plasma—AST, ALT, and LDH—were minimal in Group 5 (-16%, 48%, and 42% compared to Group 2, respectively) and were lower than with monotherapy. The combination treatment demonstrated a strong synergistic effect on lactate and creatinine levels (-23.5% and -11% versus Group 2, respectively). The impact of the combined therapy on the activity of urea, total protein, albumin, and glucose was negligible. While the combination

therapy provided only a modest improvement in antioxidant activity (-32% to -40% versus the control), it minimized the accumulation of biomolecule oxidation products: thiobarbituric acid-reactive substances (TBA-RS) were reduced by 46% compared to Group 2 and by 36-40% compared to Groups 3 and 4. The analysis of the final indicators indicates the superiority of an integrated approach to hepatoprotective therapy.

**Keywords:** alcoholic hepatitis, hepatoprotectors, antioxidants, ademethionine, lipoic acid.