

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 547.399.594+546.47:[616.36-00:[547.412.133+615.212.3+616.36-008.811.6]–
092.9

**Пашко
Анастасия Юрьевна**

**ГЕПАТОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ
ТАУРИНА С ЦИНКА ДИАСПАРТАТОМ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Минск 2015

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель:

Бушма Михаил Иванович,

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры фармакологии
им. профессора М. В. Кораблева учреждения
образования «Гродненский государственный
медицинский университет»

Официальные оппоненты:

Дубовик Борис Валентинович,

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры фармакологии
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Буко Вячеслав Ульянович,

доктор биологических наук, профессор,
заведующий отделом биохимической
фармакологии государственного предприятия
«Институт биохимии биологически-активных
соединений НАН Беларуси»

Оппонирующая организация:

учреждение образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Защита состоится 13 января 2016 года в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovet@bsmu.by; тел. (017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «__» декабря 2015 года

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



А. В. Волчек

ВВЕДЕНИЕ

Токсические поражения печени широко распространены в клинической практике. Они вызываются лекарственными средствами (парацетамол и др.), химическими соединениями (тетрахлорметан и др.), спиртом этиловым, ядовитыми грибами (бледная поганка и др.), продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (афлотоксин В и др.). Поражения печени развиваются также при нарушениях оттока желчи. Их следствием является летальный исход или цирроз печени и органная недостаточность [Абдурахманов Д. Т., 2007; Пахарукова М. Ю. и др., 2007; Бабак О. Я., 2005; Бадретдинова А. Р., 2011; Вотьев И. В. и др., 2012; Гаврилов В. Б., 1983; Грищенко К. Н. и др., 2010; Маев И. В. и др., 2012; Кашаева М. Д., 2010; Полунина Т. Е. и др., 2007; Das J. et al., 2010; Magne L. et al., 2010; Kilic M., 2004; Lee W., 2003; Maurer H. H., 2004; Tesehke R., 2002].

Для профилактики и лечения поражений печени чаще применяют поликомпонентные лекарственные средства. Их действующими веществами являются эссенциальные фосфолипиды в комбинации с витаминами («эссенциале», ускоряющий процессы репарации поврежденных мембран гепатоцитов); растительные флавоноиды («легалон», «ЛИВ-52», «силибор», «гепабене», обладающие антиоксидантными, стимулирующими синтез белков и нормализующими обмен фосфолипидов свойствами); органические полимеры из древесных пород («билигнин», тормозящий реабсорбцию желчных кислот в кишечнике); аминокислоты (комбинация орнитина с аспаратом – «гепа-мерц», ингибирующий биосинтез мочевины) и их производные (адеметионин, оказывающий антиоксидантное и холеретическое действие) [Беляев С. А., 2011; Оковитый С. В., 2010; Грищенко Е. Б., 2013; Джавахян М. А. и др., 2012; Машковский М. Д., 2008].

Несмотря на большой арсенал гепатопротекторов, до настоящего времени проводятся поиски новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. Перспективным является подход, включающий как улучшение структуры пораженного органа, так и коррекцию в нем процессов внутриклеточного метаболизма [Буеверов А. О., 2009; Чернов В. Н. и др., 2007; Оковитый С. В. и др., 2010; Джавахян М. А. и др., 2012; Инчина В. И., 2000; Дорошенко Е. М. и др., 1994; Kasote D. M. et al., 2012; Kwon D. et al., 2009; Overbeck S. et al., 2008; Yamamoto S. et al., 2004; Ozkan K. U. et al., 2004].

Вышеизложенное явилось основанием для разработки и доклинических испытаний потенциального гепатопротектора, состоящего из комбинации таурина и цинка диаспартата. Предполагалось, что он будет сочетать полезные гепатотропные свойства таурина (цитопротектор, антиоксидант и внутриклеточный осморегулятор) и соли цинка (кофактор более 200 ферментов внутриклеточного метаболизма). Компоненты комбинации, по-видимому, будут

улучшать как структуру, так и процессы метаболизма в пораженной печени.

Конечным итогом исследований является экспериментальное обоснование и разработка рецептуры нового импортозамещающего лекарственного средства «тауцин», обладающего гепатозащитным действием.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена за счет средств республиканского бюджета в рамках ГНТП «Фармацевтические субстанции и лекарственные средства» (подпрограмма «Аминокислоты») по заданию «Разработать цитопротектор и корректор метаболизма эпителиальных тканей «тауцин» и освоить его производство на СП ООО «Фармлэнд» (№ государственной регистрации 20121322; сроки исполнения: 2011–2019 гг.). Кроме того, настоящее исследование выполнялось по теме «Гепато- и нефрозащитные свойства комбинации цинка с таурином» (№ государственной регистрации 20142466; сроки исполнения: 2014–2018 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: установить гепатозащитное действие комбинации таурина с цинка диаспартатом.

Достижение поставленной цели предполагается путём поэтапного решения следующих *задач исследования:*

- 1) оценить гепатозащитное действие комбинации таурина с цинка диаспартатом (субстанция тауцина) у крыс с поражением печени тетрахлорметаном;
- 2) изучить гепатозащитное действие субстанции тауцина у крыс с поражением печени парацетамолом;
- 3) установить гепатозащитное действие субстанции тауцина у крыс с холестатическим поражением печени;
- 4) предложить рецептуру готовой лекарственной формы (ГЛФ) тауцина и оценить ее гепатозащитное действие у крыс с холестатическим поражением печени.

Объект исследования: печень и плазма белых беспородных крыс-самцов.

Предмет исследования: гепатозащитное действие субстанции и ГЛФ тауцина при поражениях печени у крыс.

Научная новизна:

1. Разработана рецептура субстанции тауцина и установлено ее гепатозащитного действия у крыс с поражением печени тетрахлорметаном.
2. Установлено гепатозащитное действие субстанции тауцина у крыс с поражением печени парацетамолом.
3. Доказано гепатозащитное действие субстанции тауцина у крыс с холестатическим поражением печени.

4. Предложена рецептура ГЛФ тауцина и установлено ее гепатозащитное действие у крыс с холестатическим поражением печени.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. У крыс с поражением печени тетрахлорметаном субстанция тауцина обладает гепатозащитным действием, проявляющимся в улучшении строения печени и снижении значений маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме.

2. У крыс с поражением печени парацетамолом субстанция тауцина оказывает гепатозащитное действие, проявляющееся в улучшении строения печени и процессов метаболизма в органе; снижении величин маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме.

3. У крыс с холестатическим поражением печени (перевязка общего желчного протока в течение 13 дней) субстанция тауцина оказывает гепатозащитное действие, проявляющееся в улучшении строения печени и процессов метаболизма в органе; снижении величин маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме.

4. Предложена рецептура ГЛФ тауцина (капсулы, содержащие по 436 мг таурина и 64 мг цинка дияспартата; производитель – белорусско-голландское СП ООО «Фармлэнд», г. Минск, производство – г. Несвиж) и доказано ее гепатозащитное действие у крыс с холестатическим поражением печени (перевязка общего желчного протока в течение 21 дня), проявляющееся в улучшении строения печени (судя по результатам не только световой, но и электронной микроскопии), а также процессов метаболизма в органе; снижении величин маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором совместно с научным руководителем определены цель и задачи, объем исследования, разработаны его этапы и направления. Самостоятельно провела 6 серий опытов, в ходе которых крысам вводила лекарственные средства, у них производила забор крови, затем животных эвтаназировала и извлекала их печень. Морфологические, морфометрические, гистохимические и биохимические исследования выполнены на базах кафедр фармакологии им. профессора М. В. Кораблева; гистологии, цитологии и эмбриологии, а также НИЛ УО «ГрГМУ»; клинико-диагностической лаборатории УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница». Диссертантом проведены научный анализ полученных результатов и статистический анализ, их интерпретация; сформулированы выводы, практические рекомендации; внедрен новый метод лечения и профилактики гепатопатии в учебный процесс на кафедре фармакологии им. профессора М. В. Кораблева УО «ГрГМУ». Важнейшим результатом проведенных исследований явилась разработка рецептуры ГЛФ тауцина и ее производство на СП ООО «Фармлэнд» с целью проведения клинических

испытаний данного соединения в качестве лекарственного средства при холестатических гепатозогепатитах.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в статьях. Гепатозащитное действие субстанции тауцина при поражении печени тетрахлорметаном отражено в виде статей и тезисов докладов в научных журналах, сборниках и материалах конференций [1, 5, 7, 9, 14] – вклад диссертанта 95%. Гепатозащитное действие субстанции тауцина при поражении печени парацетамолом отражено в виде статей и тезисов докладов в научных журналах, сборниках и материалах конференций [2, 4, 8, 10, 13] – вклад 95%. Гепатозащитное действие субстанции и ГЛФ тауцина при холестатическом поражении печени отражено в виде статей и тезисов докладов в научных журналах, сборниках и материалах конференций [3, 6, 11, 12, 15–18] – вклад 90%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследований доложены на конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского, Гродно, 2014; Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения молодых ученых в медицине», Гродно, 2014; ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины», Гродно, 2015; 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы медицины и фармации», Минск, 2015; конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Ю. Г. Бойко, Гродно, 2015; Краковской международной медицинской конференции, Польша, Краков, 2015. Практические результаты диссертации оформлены в виде патента на изобретение [19], 3 актов внедрения результатов научных исследований в учебный процесс кафедры фармакологии им. профессора М. В. Кораблева УО «ГрГМУ».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 18 работ общим объемом 4,18 авторских листа. В их числе 5 статей в рецензируемых научных изданиях, соответствующих пункту 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» – 3,19 авторских листа (из них 1 статья в журналах РФ); 10 статей (1,06 авторских листа) и 3 тезиса (0,21 авторских листа) в сборниках и материалах конференций. Единолично опубликовано 11 работ объемом 1,50 авторских листа.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследований, 3 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка: 211 использованных источников, включающих 66 работ в русскоязычных и 145 в англоязычных научных изданиях (на 16 страницах), публикаций автора по теме диссертации (18 работ на 3

страницах); приложений (на 13 страницах). Полный объем диссертации составляет 132 страницы, включая 24 рисунка (22 страницы) и 16 таблиц (20 страниц).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Условия проведения исследования

Первая серия. У 40 крыс-самцов массой 200–250 г вызывали поражение печени тетрахлорметаном (в желудок через зонд, 2 мл/кг через 1 день, 5 доз). Опытным животным параллельно вводили субстанции тауцина (состав – см. стр. 6) в желудок через зонд, 500 мг/кг/день, ежедневно (9 доз). Здесь и в других сериях опытов тауцин вводили спустя 2 часа после гепатотоксинов. После последнего введения веществ крыс лишали корма и декапитировали через 24 часа.

Вторая серия. У 50 крыс-самцов массой 200–250 г моделировали слабовыраженное поражение печени парацетамолом (в желудок через зонд, 1,5 г/кг, через 1 день, 5 доз). Опытным животным параллельно вводили субстанции тауцина (в желудок через зонд, 250 мг/кг/день, ежедневно, 10 доз).

Третья серия. У 40 крыс-самцов массой 200–250 г моделировали тяжелое поражение печени парацетамолом (2,5 г/кг), который вводили как указано во второй серии: отдельно, и в комбинации с субстанциями тауцина (500 мг/кг).

Четвертая серия. У 24 крыс-самцов массой 350–400 г моделировали холестаза (перевязка протока в течение 13 дней) [Кизюкевич Л. С., 2005]. Субстанцию тауцина-50 вводили в желудок в дозе 500 мг/кг/день ежедневно (11 доз), начиная через 24 часа после перевязки протока.

Пятая серия. У 24 крыс-самцов массой 250–300 г оценивали гепатозащитное действие ГЛФ тауцина при холестазе (перевязка протока в течение 21 дня), судя по результатам морфологических, морфометрических и гистохимических (световая микроскопия печени), а также биохимических (плазма) исследований. ГЛФ тауцина вводили в желудок через зонд в дозе 500 мг/кг/день, ежедневно (19 доз). Здесь и ниже детали эксперимента описаны в четвертой серии.

Шестая серия. У 18 крыс-самцов массой 400–450 г оценивали гепатозащитное действие ГЛФ тауцина при 21-дневном холестазе, судя по результатам морфологических и морфометрических (электронная микроскопия печени) исследований.

Материалы и методы исследования

Морфологические исследования печени. Световая микроскопия. Срезы органа фиксировали в жидкости Карнуа и окрашивали гематоксилин-эозином. Оценивали морфологические и морфометрические показатели. При окраске по Маллори определяли площадь соединительной ткани [Меркулов Г. А., 1969].
Электронная микроскопия. Образцы фиксировали в растворе четырехоксида осмия, заливали в эпоксидную смесь. Полутонкие срезы, изготовленные на ультрамикротоме МТ-7000 (США), окрашивали метиленовым синим, изучали в

световом микроскопе. Ультратонкие срезы контрастировали 2% раствором уранилацетата и цитратом свинца по E. S. Reynolds. Оценивали митохондрии [Гайер Г., 1974; Watson M. L., 1958]. Изучение препаратов и их микрофотографирование проводили с помощью электронного микроскопа JEM-1011 фирмы JEOL (Япония), цифровой камеры Olympus MegaView III (Германия) и программы iTEM.

Гистохимические исследования печени. Часть образцов фиксировали в жидкости Карнуа и окрашивали на выявление липидов, гликогена и РНП. Вторую часть замораживали в жидком азоте и изготавливали криостатные срезы, окрашивали на выявление активности СДГ, ЛДГ, НАДН-ДГ и КФ [Меркулов Г. А., 1969; Пирс Э., 1962]. Изучение препаратов и их микрофотографирование проводили с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (Leca DFC 320, Германия), а также компьютерной программы анализа изображения Image Warp 2,1 (лицензионный номер 151B3D61; Bit Flow, США).

Методы оценки биохимических маркерных показателей гепатотоксичности в плазме. Определяли активность АлАТ, АсАТ, ГГТП и ЩФ; содержание общего билирубина и его фракций. Кроме того, определяли содержание общего белка и холестерина [Гаврилов В. Б., 1983; Камышников В. С., 2009].

Математическое моделирование. Использовали методы непараметрической статистики (медианы и интерквартильные интервалы, метод Краскела-Уоллиса, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони) [Реброва О. Ю., 2002]. Анализ проводили с помощью программы STATISTICA 6.0.437.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер 31415926535897.

Рецептуры тауцина составляли по принципу 1 г/моль цинка диаспартата (0,35 г) с различными г/молярными соотношениями таурина: 5 (0,63 г) («тауцин-5»); 10 (1,25 г) – «тауцин-10»; 20 (2,50 г) – «тауцин-20» (и ГЛФ тауцина); 50 (6,25 г) – «тауцин-50».

Основные результаты исследования

Гепатозащитное действие субстанций тауцина у крыс с поражением печени тетрахлорметаном

Гепатозащитное действие субстанции тауцина-20. Площадь относительно неповрежденных гепатоцитов увеличивается на 46%; повышенное количество соединительной ткани снижается на 57% (таблица 1).

Таблица 1. – Показатели, характеризующие гепатозащитное действие тауцина (500 мг/кг/день, 9 доз) у крыс с поражением печени CCl_4 (2 мл/кг, через 1 день – 5 доз)

Изучаемые показатели	Условия опыта			
	Контроль, n=6	CCl_4 , n=6	CCl_4 + тауцин-20, n=6	CCl_4 + тауцин-50, n=6
Строение печени (световая микроскопия)				
Площадь относительно неповрежденных гепатоцитов (%)	98,11 96,50; 98,14	24,55 10,04; 26,86 <u>0,00 (0,0039)</u> –	35,90 34,84; 56,45 <u>0,00 (0,0039)</u> 1,00 (0,006)	27,50 17,37; 48,29 <u>0,00 (0,0039)</u> 10,00 (0,20)

Продолжение таблицы 1

Площадь соединительной ткани (%)	0,71 0,25; 0,90	8,39 6,13; 9,15 <u>0,00 (0,0039)</u> –	3,59 3,21; 3,89 <u>0,00 (0,0039)</u> 1,00 (0,006)	7,59 6,10; 8,24 <u>0,00 (0,0039)</u> 10,00 (0,20)
Маркерные биохимические показатели гепатотоксичности в плазме				
АлАТ (Ед/л)	39,0 33,0; 44,0	277,0 236,0; 289,0 <u>0,00 (0,0039)</u> –	252,0 232,0; 288,0 <u>0,00 (0,0039)</u> 13,00 (0,423)	134,0 121,0; 165,0 <u>32,00 (0,0039)</u> 0,00 (0,0039)
АсАТ (Ед/л)	37,0 33,0; 41,0	258,0 223,0; 276,0 <u>0,00 (0,0039)</u> –	210,0 187,0; 243,0 <u>0,00 (0,0039)</u> 8,00 (0,109)	149, 111,0; 155,0 <u>0,00 (0,0039)</u> 0,00 (0,0039)
ГГТП (Ед/л)	22,0 17,0; 24,0	56,0 42,0; 67,0 <u>0,00 (0,0039)</u> –	39,0 22,0; 59,0 <u>8,00 (0,109)</u> 10,00 (0,200)	27,0 19,0; 30,0 <u>10,50 (0,229)</u> 0,00 (0,0039)
ЩФ (Ед/л)	142,0 121,0; 156,0	424,0 376,0; 451,0 <u>0,00 (0,0039)</u> –	412,0 368,0; 441,0 <u>0,00 (0,0039)</u> 14,00 (0,521)	388,0 345,0; 404,0 <u>0,00 (0,0039)</u> 8,00 (0,109)
Общий билирубин (мкмоль/л)	4,5 4,3; 4,7	12,7 10,7; 15,3 <u>0,00 (0,0039)</u> –	11,4 8,6; 13,0 <u>0,00 (0,0039)</u> 12,50 (0,378)	7,8 5,9; 9,1 <u>2,00 (0,010)</u> 2,00 (0,010)
Конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	1,2 1,1; 1,3	1,1 0,7; 1,5 <u>14,5 (0,575)</u> –	0,5 0,3; 0,7 <u>0,00 (0,0039)</u> 5,50 (0, 045)	0,0 0,0; 0,0 <u>0,00 (0,0039)</u> 0,00 (0,0039)

Примечания –

1. Первая строка цифр: перед скобками – значения Ме; вторая – 25% и 75% квартили;
2. Третья и четвертая строки цифр: перед скобками – U – значения критерия Манна-Уитни. Значения p (с учетом поправки Бонферрони) приведены в скобках. Полу жирным шрифтом – его статистически значимые величины по отношению к контрольным (третья строка) и получавшим СС1₄ (четвертая строка) крысам

Гепатозащитное действие субстанции тауцина-50. В плазме крыс снижается повышенная активность АлАТ, АсАТ, ГГТП (на 42-52%), а также содержание общего (на 39%) и конъюгированного (не определяется) билирубина (таблица 1).

Гепатозащитное действие субстанций тауцина у крыс со слабовыраженным поражением печени парацетамолом

Гепатозащитное действие субстанции тауцина-5. В плазме крыс снижается повышенная активность АлАТ на 16% (таблица 2).

Таблица 2. – Показатели, характеризующие гепатозащитное действие тауцина (250 мг/кг/день, 10 доз) у крыс с поражением печени парацетамолом (1,5 г/кг/день, через 1 день – 5 доз)

Изучаемые показатели	Условия опыта				
	Контроль, n=10	Парацетамол, n=10	Парацетамол + тауцин-5, n=10	Парацетамол + тауцин-10, n=10	Парацетамол + тауцин-20, n=10
Активность ферментов в печени (ЕД ОП)					
СДГ	0,26 0,23; 0,27	0,19 0,16; 0,22 <u>8,50 (0,0017)</u> –	0,16 0,13; 0,17 <u>5,00 (0,0006)</u> 31,00 (0,150)	0,24 0,24; 0,29 <u>45,50 (0,733)</u> 10,50 (0,0028)	0,25 0,25; 0,30 <u>50,00 (1,00)</u> 5,00 (0,0006)
ЛДГ	0,52 0,44; 0,58	0,31 0,28; 0,34 <u>2,00 (0,0002)</u> –	0,36 0,29; 0,36 <u>3,00 (0,0003)</u> 31,00 (0,150)	0,47 0,39; 0,48 <u>31,50 (0,162)</u> 6,00 (0,0008)	0,48 0,41; 0,50 <u>34,50 (0,241)</u> 4,00 (0,0005)
КФ	0,62 0,60; 0,62	0,96 0,84; 0,99 <u>0,00 (0,0001)</u> –	0,81 0,79; 0,90 <u>0,00 (0,0001)</u> 19,00 (0,019)	0,79 0,70; 0,82 <u>0,00 (0,0001)</u> 7,50 (0,001)	0,60 0,56; 0,69 <u>47,00 (0,820)</u> 0,00 (0,0001)
Маркерные биохимические показатели гепатотоксичности в плазме					
АлАТ (Ед/л)	30,50 29,00; 32,00	60,00 52,00; 71,00 <u>0,00 (0,0001)</u> –	50,50 48,00; 53,00 <u>0,00 (0,0002)</u> 14,5 (0,007)	50,50 46,00; 58,00 <u>0,00 (0,0002)</u> 19,0 (0,01)	35,00 30,00; 40,00 <u>25,5 (0,06)</u> 0,00 (0,0002)
АсАТ (Ед/л)	33,00 30,00; 35,00	93,00 87,00; 103,0 <u>0,00 (0,0002)</u> –	86,00 81,00; 93,00 <u>0,00 (0,0002)</u> 24,00 (0,049)	70,50 63,00; 79,00 <u>0,00 (0,0002)</u> 3,50 (0,0005)	38,50 33,00; 45,00 <u>20,50 (0,03)</u> 0,00 (0,0002)
ГГТП (Ед/л)	4,66 4,36; 5,04	6,63 6,14; 7,01 <u>0,00 (0,0002)</u> –	6,69 5,77; 7,28 <u>0,00 (0,0002)</u> 49,00 (0,94)	6,19 5,48; 6,51 <u>2,00 (0,0002)</u> 25,00 (0,06)	4,80 4,04; 5,34 <u>48,00 (0,88)</u> 0,00 (0,0001)
Общий билирубин (мкмоль/л)	5,05 4,90; 5,10	5,93 5,55; 6,32 <u>4,00 (0,0005)</u> –	5,86 5,73; 5,91 <u>0,00 (0,0002)</u> 39,00 (0,41)	5,83 5,62; 6,01 <u>0,00 (0,0002)</u> 41,5 (0,52)	4,96 4,73; 5,28 <u>44,00 (0,65)</u> 11,0 (0,003)
Конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	0,86 0,62; 0,98	1,54 1,34; 1,76 <u>0,00 (0,0002)</u> –	1,49 1,39; 1,73 <u>0,00 (0,0002)</u> 47,50 (0,85)	1,54 1,39; 1,82 <u>0,00 (0,0002)</u> 47,50 (0,85)	1,11 1,02; 1,13 <u>10,00 (0,002)</u> 9,00 (0,002)

Примечание – см. таблицу 1. Статистически значимые величины *p* приведены полужирным шрифтом по отношению к контрольным (третья строка) и получавшим парацетамол (четвертая строка) крысам

Гепатозащитное действие субстанции тауцина-20. В печени повышается сниженная активность СДГ и ЛДГ (на 32-55%); снижается повышенная активность КФ (на 38%). В плазме снижается активность АлАТ, АсАТ, ГГТП (на 28-59%) и содержание общего, неконъюгированного, конъюгированного билирубина (на 12-28%) (таблица 2).

Гепатозащитное действие субстанций тауцина у крыс с тяжелым поражением печени парацетамолом

Гепатозащитное действие субстанции тауцина-20. В печени уменьшается площадь некрозов и белковой дистрофии (на 37 и 53%); повышается сниженная активность КФ (на 29%). В плазме снижаются повышенная активность ЩФ и содержание общего билирубина, холестерина (на 14-20%) (таблица 3).

Гепатозащитное действие субстанции тауцина-50. Снижается площадь некрозов и белковой дистрофии гепатоцитов (на 27 и 38%). Повышается сниженная активность СДГ, ЛДГ, КФ и НАДН-ДГ (на 17, 29, 50 и 5%). В плазме снижаются повышенные активность АлАТ и АсАТ, соответственно, на 43 и 51%, а также содержание общего, конъюгированного билирубина, холестерина (на 18-50%) (таблица 3).

Таблица 3. – Показатели, характеризующие гепатозащитное действие тауцина (500 мг/кг/день, 10 доз) у крыс с поражением печени парацетамолом (2,5 г/кг/день, через 1 день – 5 доз)

Изучаемые показатели	Условия опыта			
	Контроль, n=10	Парацетамол, n=10	Парацетамол + тауцин-20, n=10	Парацетамол + тауцин-50, n=10
Строение печени (световая микроскопия)				
Площадь некроза (%)	0,00 0,00; 0,00	51,97 48,46; 57,38 <u>0,00 (0,0001)</u> –	32,78 20,49; 42,81 <u>0,00 (0,0001)</u> 10,00 (0,002)	38,02 28,53; 43,82 <u>0,00 (0,0001)</u> 12,00 (0,004)
Площадь белковой дистрофии (%)	0,00 0,00; 0,00	16,41 15,03; 19,49 <u>0,00 (0,0001)</u> –	7,70 3,18; 9,28 <u>0,00 (0,0001)</u> 10,00 (0,002)	10,14 1,47; 11,48 <u>0,00 (0,0001)</u> 14,00 (0,006)
Активность ферментов в печени (ЕД ОП)				
СДГ	0,26 0,25; 0,27	0,23 0,23; 0,24 <u>8,00 (0,0015)</u> –	0,24 0,23; 0,25 <u>24,00 (0,049)</u> 31,50 (0,162)	0,27 0,25; 0,28 <u>37,00 (0,326)</u> 5,00 (0,0007)
ЛДГ	0,55 0,54; 0,61	0,35 0,32; 0,42 <u>0,00 (0,0002)</u> –	0,33 0,25; 0,43 <u>0,00 (0,0002)</u> 43,50 (0,623)	0,45 0,43; 0,47 <u>7,00 (0,002)</u> 6,50 (0,001)
КФ	1,05 1,01; 1,07	0,80 0,79; 0,81 <u>0,00 (0,0002)</u> –	1,03 0,97; 1,07 <u>36,50 (0,307)</u> 0,00 (0,0002)	1,20 1,16; 1,21 <u>0,00 (0,0002)</u> 0,00 (0,0002)
НАДН-ДГ	1,22 1,20; 1,23	0,95 0,94; 0,96 <u>0,00 (0,0002)</u> –	0,99 0,98; 1,01 <u>0,00 (0,0002)</u> 4,00 (0,0005)	1,00 0,98; 1,02 <u>0,00 (0,0002)</u> 4,00 (0,0005)

Продолжение таблицы 3

Маркерные биохимические показатели гепатотоксичности в плазме				
АлАТ (Ед/л)	27,00 26,00; 28,00	49,00 46,00; 55,00 <u>0,00 (0,0002)</u> –	47,00 43,00; 50,00 <u>0,00 (0,0002)</u> 32,50 (0,185)	28,00 27,00; 29,00 <u>32,00 (0,174)</u> 0,00 (0,0002)
АсАТ (Ед/л)	32,00 30,00; 37,00	53,00 46,00; 56,00 <u>0,00 (0,0002)</u> –	49,00 35,00; 54,00 <u>10,50 (0,0003)</u> 37,00 (0,326)	26,00 25,00; 27,00 <u>2,00 (0,0003)</u> 0,00 (0,0002)
ЩФ (Ед/л)	140,00 131,00; 144,00	261,00 256,00; 265,00 <u>0,00 (0,0002)</u> –	209,00 189,00; 216,00 <u>0,00 (0,0002)</u> 0,00 (0,0002)	141,00 126,00; 168,00 <u>45,50 (0,734)</u> 0,00 (0,0002)
Общий билирубин (мкмоль/л)	4,11 3,91; 4,26	5,07 4,58; 5,17 <u>3,00 (0,0004)</u> –	4,37 4,03; 4,62 <u>23,00 (0,041)</u> 14,00 (0,0065)	4,15 3,91; 4,25 <u>48,50 (0,909)</u> 2,50 (0,0004)
Конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	0,68 0,60; 0,72	1,88 1,62; 1,97 <u>0,00 (0,0002)</u> –	1,56 1,35; 1,64 <u>0,00 (0,0002)</u> 24,50 (0,054)	0,94 0,84; 0,99 <u>6,00 (0,0009)</u> 1,00 (0,0002)
Неконъюгированный билирубин (мкмоль/л)	3,43 3,27; 3,54	3,19 3,17; 3,41 <u>27,50 (0,09)</u> –	2,81 2,56; 2,95 <u>5,00 (0,0006)</u> 7,00 (0,001)	3,21 2,99; 3,36 <u>25,50 (0,064)</u> 47,00 (0,820)
Холестерол (ммоль/л)	1,40 1,35; 1,48	2,39 2,29; 2,50 <u>0,00 (0,0002)</u> –	1,98 1,89; 2,15 <u>0,00 (0,0002)</u> 16,00 (0,010)	1,88 1,74; 2,29 <u>0,00 (0,0002)</u> 12,50 (0,0045)

Примечание – см. таблицу 2.

Гепатозащитное действие субстанции тауцина-50 у крыс с холестазом, длительностью 13 дней. В печени отсутствуют участки некрозов, снижается площадь фиброза на 50%. Повышается активность СДГ и ЛДГ (на 30-38%). В плазме снижается активность АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ (на 21-46%) и содержание общего, неконъюгированного и конъюгированного билирубина (на 85-89%) (таблица 4).

Таблица 4. – Показатели, характеризующие гепатозащитное действие тауцина (500 мг/кг/день, 11 доз) у крыс с холестазом, длительностью 13 дней

Изучаемые показатели	Условия опыта		
	Ложная операция, n=8	Холестаза, n=8	Холестаза + тауцин-50, n=8
Строение печени (световая микроскопия)			
Количество желчных каналцев вокруг одной триады (шт.)	1,46 0,93; 1,66	16,09 14,82; 18,36 <u>0,00 (0,0008)</u> –	14,52 12,87; 16,32 <u>0,00 (0,0008)</u> 19,00 (0,172)

Продолжение таблицы 4

Площадь некроза (%)	0,00 0,00; 0,00	0,63 0,38; 1,04 <u>0,00 (0,0008)</u> –	0,00 0,00; 0,00 <u>32,00 (1,00)</u> 0,00 (0,0008)
Площадь соединительной ткани (%)	1,45 1,04; 1,57	12,64 10,28; 13,38 <u>0,00 (0,0008)</u> –	6,34 5,62; 8,98 <u>0,00 (0,0008)</u> 5,00 (0,0005)
Активность ферментов в печени (ЕД ОП)			
СДГ	0,28 0,26; 0,29	0,21 0,19; 0,23 <u>2,00 (0,0016)</u> –	0,29 0,27; 0,32 <u>22,00 (0,294)</u> 1,00 (0,001)
ЛДГ	0,58 0,53; 0,60	0,39 0,35; 0,43 <u>0,00 (0,0008)</u> –	0,51 0,48; 0,53 <u>6,50 (0,007)</u> 2,00 (0,001)
Маркерные биохимические показатели гепатотоксичности в плазме			
АлАТ (Ед/л)	35,00 32,00; 37,50	90,00 81,00; 97,50 <u>0,00 (0,0008)</u> –	49,00 40,50; 57,50 <u>7,00 (0,008)</u> 3,50 (0,003)
АсАТ (Ед/л)	37,50 32,50; 40,50	87,00 73,50; 95,00 <u>0,00 (0,0008)</u> –	51,50 43,00; 65,00 <u>7,50 (0,010)</u> 4,00 (0,003)
ГГТП (Ед/л)	4,50 4,20; 5,00	7,90 7,50; 8,30 <u>0,00 (0,001)</u> –	4,70 4,10; 5,40 <u>26,00 (0,817)</u> 0,00 (0,001)
ЩФ (Ед/л)	209,00 200,00; 212,00	415,00 392,00; 428,00 <u>0,00 (0,001)</u> –	328,00 300,00; 370,00 <u>5,5 (0,009)</u> 2,00 (0,002)
Общий билирубин (мкмоль/л)	4,10 3,90; 4,30	190,00 184,00; 205,00 <u>0,00 (0,0008)</u> –	26,70 17,80; 40,70 <u>0,00 (0,0008)</u> 0,00 (0,0008)
Неконъюгированный билирубин (мкмоль/л)	4,10 3,90; 4,30	158,50 129,50; 163,20 <u>0,00 (0,0008)</u> –	23,30 17,20; 27,30 <u>0,00 (0,0008)</u> 0,00 (0,0008)
Конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	0,00 0,00; 0,00	31,50 26,50; 58,70 <u>0,00 (0,0008)</u> –	3,40 1,20; 12,40 <u>4,00 (0,003)</u> 1,50 (0,001)

Примечание – см. таблицу 1. Статистически значимые величины *p* приведены полужирным шрифтом по отношению к контрольным крысам (третья) и с холестазом (четвертая) строки.

Гепатозащитное действие ГЛФ тауцина у крыс с холестазом, длительностью 21 день. В печени отсутствуют участки некроза. Площадь фиброза снижается на 57%. Размер гепатоцитов, их ядер и цитоплазмы уменьшается (на 38-52%). Сниженное ЯЦО возрастает на 44%. Уменьшается увеличенное количество двуядерных и делящихся гепатоцитов (на 28-31%). Повышается сниженная активность СДГ, ЛДГ, НАДН-ДГ (на 27-47%) (таблица 5).

Таблица 5. – Показатели, характеризующие гепатозащитное действие тауцина (500 мг/кг/день, 19 доз) у крыс с холестазом, длительностью 21 день

Изучаемые показатели	Условия опыта		
	Ложная операция, n=8	Холестаз, n=8	Холестаз + ГЛФ тауцина, n=8
Строение печени (световая микроскопия)			
Количество желчных канальцев вокруг одной триады (шт.)	1,07 0,73; 1,19	20,90 17,50; 22,75 <u>0,00 (0,0008)</u> –	20,05 16,70; 21,25 <u>0,00 (0,0008)</u> 23,50 (0,372)
Площадь некроза (%)	0,00 0,00; 0,00	1,87 1,03; 3,80 <u>0,00 (0,0008)</u> –	0,00 0,00; 0,00 <u>32,00 (1,00)</u> 0,00 (0,0008)
Площадь соединительной ткани (%)	0,97 0,77; 1,18	16,66 10,63; 20,00 <u>0,00 (0,0008)</u>	7,14 4,65; 10,55 <u>0,00 (0,0008)</u> 800 (0,012)
Размер гепатоцита (мкм)	193,61 157,23; 223,58	367,51 321,44; 443,33 <u>1,00 (0,001)</u> –	189,30 167,73; 197,75 <u>28,00 (0,674)</u> 1,00 (0,001)
Размер ядра (мкм)	39,10 32,54; 46,30	58,13 49,46; 62,12 <u>7,00 (0,008)</u> –	36,24 34,35; 43,23 <u>30,00 (0,833)</u> 3,00 (0,002)
Размер цитоплазмы (мкм)	147,76 128,34; 184,47	316,64 266,59; 379,70 <u>1,00 (0,001)</u> –	150,61 126,27; 163,17 <u>29,00 (0,752)</u> 1,00 (0,001)
Ядерно-цитоплазматическое отношение (y.e.)	0,222 0,218; 0,314	0,174 0,159; 0,205 <u>6,00 (0,006)</u> –	0,250 0,210; 0,297 <u>28,00 (0,674)</u> 7,00 (0,008)
Двуядерные гепатоциты (%)	9,46 8,80; 10,60	16,59 14,80; 17,16 <u>0,00 (0,0007)</u> –	11,52 10,82; 12,84 <u>8,00 (0,01)</u> 0,00 (0,0008)
Делящиеся гепатоциты (%)	0,78 0,00; 1,40	4,74 4,11; 5,07 <u>0,00 (0,0008)</u> –	3,41 2,40; 4,05 <u>5,00 (0,005)</u> 7,00 (0,008)

Продолжение таблицы 5

Активность ферментов в печени (ЕД ОП)			
СДГ	0,26 0,24; 0,28	0,17 0,15; 0,22 <u>3,50 (0,002)</u> –	0,25 0,21; 0,26 <u>20,50 (0,227)</u> 9,00 (0,015)
ЛДГ	0,60 0,50; 0,62	0,45 0,34; 0,48 <u>5,50 (0,005)</u> –	0,57 0,48; 0,60 <u>23,00 (0,344)</u> 8,00 (0,011)
НАДН-ДГ	0,57 0,50; 0,64	0,39 0,33; 0,48 <u>4,50 (0,003)</u> –	0,54 0,47; 0,60 <u>24,00 (0,400)</u> 7,50 (0,010)
Маркерные биохимические показатели гепатотоксичности в плазме			
АлАТ (Ед/л)	34,50 32,00; 36,50	107,50 101,50; 114,00 <u>0,00 (0,0008)</u> –	56,50 48,50; 66,50 <u>0,00 (0,0008)</u> 0,00 (0,0008)
АсАТ (Ед/л)	39,50 38,00; 41,50	110,00 102,50; 113,50 <u>0,00 (0,0008)</u> –	67,00 61,50; 72,50 <u>0,00 (0,0008)</u> 0,00 (0,0008)
ГГТП (Ед/л)	4,20 4,00; 4,50	9,30 8,30; 9,90 <u>0,00 (0,0008)</u> –	5,20 5,00; 5,80 <u>0,00 (0,0008)</u> 0,00 (0,0008)
ЩФ (Ед/л)	206,50 193,00; 215,00	456,00 423,00; 479,00 <u>0,00 (0,0008)</u> –	294,00 268,00; 303,00 <u>0,00 (0,0008)</u> 0,00 (0,0008)
Общий билирубин (мкмоль/л)	4,10 3,90; 4,40	200,00 189,00; 211,00 <u>0,00 (0,0008)</u> –	66,00 59,00; 75,00 <u>0,00 (0,0008)</u> 0,00 (0,0008)
Неконъюгированный билирубин (мкмоль/л)	3,20 2,90; 3,60	177,50 168,00; 191,00 <u>0,00 (0,0008)</u> –	50,50 42,00; 62,50 <u>0,00 (0,0008)</u> 0,00 (0,0008)
Конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	0,90 0,30; 1,10	23,00 20,00; 28,00 <u>0,00 (0,0008)</u> –	15,50 13,00; 17,50 <u>0,00 (0,0008)</u> 7,50 (0,009)

Примечание – см. таблицу 4.

Электронная микроскопия. Сниженная средняя относительная площадь сечения 1 митохондрии возрастает на 41%. Относительное количество митохондрий, их фактор элонгации и электронная плотность матрикса

снижаются на 14-21%, доля атипичных и делящихся митохондрий – в 2,6–3,8 раза (таблица 6).

Таблица 6. – Показатели митохондрий гепатоцитов, характеризующие гепатозащитное действие тауцина (500 мг/кг/день, 19 доз) у крыс с холестазом, длительностью 21 день

Изучаемые показатели	Условия опыта		
	Ложная операция, n=6	Холестаз, n=6	Холестаз + ГЛФ тауцина, n=6
Средняя относительная площадь сечения 1 митохондрии (мкм ²)	0,30 0,26; 0,36	0,17 0,16; 0,17 <u>0,00 (0,003)</u> –	0,24 0,21; 0,36 <u>10,50 (0,229)</u> <u>0,00 (0,003)</u>
Относительное количество митохондрий в клетках (на 100 мкм ²)	67,65 57,45; 75,33	106,67 96,70; 114,10 <u>0,00 (0,003)</u> –	83,95 81,66; 91,15 <u>4,00 (0,0249)</u> <u>1,50 (0,008)</u>
Фактор элонгации	1,76 1,67; 1,84	2,01 1,95; 2,04 <u>0,00 (0,004)</u> –	1,73 1,59; 1,83 <u>0,00 (0,004)</u> <u>0,00 (0,004)</u>
Относительная электронная плотность матрикса митохондрий	91,10 76,76; 93,23	105,06 97,10; 110,61 <u>0,00 (0,004)</u> –	89,88 80,68; 93,64 <u>18,00 (1,00)</u> <u>0,00 (0,004)</u>
Доля атипичных митохондрий (%)	0,53 0,00; 0,83	9,22 8,35; 9,36 <u>0,00 (0,004)</u> –	2,40 1,80; 2,78 <u>3,00 (0,016)</u> <u>0,00 (0,004)</u>
Доля делящихся митохондрий (%)	2,96 1,89; 4,59	10,40 7,60; 12,62 <u>0,00 (0,004)</u> –	3,95 2,43; 4,85 <u>14,00 (0,521)</u> <u>0,00 (0,004)</u>

Примечание – см. таблицу 4.

В плазме снижается активность АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ (на 38-44%) и содержание общего, конъюгированного и неконъюгированного билирубина (на 46-76%) (таблица 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У крыс с поражением печени тетрахлорметаном субстанция тауцина обладает гепатозащитным действием: тауцин-20 – судя по увеличению площади, занимаемой относительно неповрежденными гепатоцитами (на 46%; p=0,006) и снижению количества соединительной ткани в органе (на 57%; p=0,006); тауцин-50 – судя по снижению в плазме активности АлАТ (на 52%; p=0,0039), АсАТ (на 42%; p=0,0039), ГГТП (на 52%; p=0,0039),

содержания общего (на 39%; $p=0,01$) и конъюгированного (с 1,1% до 0%; $p=0,0039$) билирубина [1, 5, 7, 9, 14].

2. У крыс со слабовыраженными проявлениями парацетамоловой (1,5 г/кг) гепатопатии субстанция тауцина обладает гепатозащитным действием: тауцин-5 – судя по снижению в плазме активности АлАТ (на 16%; $p=0,007$); тауцин-10 – судя по увеличению в гепатоцитах активности СДГ (на 26%; $p=0,0028$), ЛДГ (на 52%; $p=0,0008$); снижению активности КФ в печени (на 18%; $p=0,001$) и АсАТ в плазме (на 24%; $p=0,0005$); тауцин-20 – судя по увеличению в печени активности СДГ (на 32%; $p=0,0006$), ЛДГ (на 55%; $p=0,0005$); снижению активности КФ (на 38%; $p=0,0001$) в печени, АлАТ (на 42%; $p=0,0002$), АсАТ (на 59%; $p=0,0002$), ГГТП (на 28%; $p=0,0001$), содержания общего (на 16%; $p=0,003$), конъюгированного (на 28%; $p=0,002$) билирубина в плазме. При увеличении тяжести гепатопатии (2,5 г/кг) гепатозащитное действие субстанции сохраняется: тауцина-20 – судя по увеличению в органе активности КФ (на 29%; $p=0,0002$); уменьшению площади некроза (на 37%; $p=0,002$) и белковой дистрофии (на 53%; $p=0,002$) печени, активности ЩФ (на 20%; $p=0,0002$) и содержания общего (на 14%; $p=0,0065$), неконъюгированного (на 12%; $p=0,001$) билирубина в плазме; тауцина-50 – судя по увеличению в печени активности СДГ (на 17%; $p=0,0007$), ЛДГ (на 29%; $p=0,001$), КФ (на 50%; $p=0,0002$); уменьшению площади некроза (на 27%; $p=0,004$), белковой дистрофии (на 38%; $p=0,006$) органа; активности АлАТ (на 43%; $p=0,0002$), АсАТ (на 51%; $p=0,0002$), ЩФ (на 46%; $p=0,0002$), содержания общего (на 18%; $p=0,0004$), конъюгированного (на 50%; $p=0,0002$) билирубина в плазме [2, 4, 8, 10, 13].

3. У крыс с холестазом (перевязка общего желчного протока), длительностью 13 дней, субстанция тауцина-50 обладает гепатозащитным действием, судя по увеличению в печени активности СДГ (на 38%; $p=0,001$), ЛДГ (на 30%; $p=0,001$); уменьшению площади соединительной ткани (на 50%; $p=0,005$) в органе; снижению активности АлАТ (на 46%; $p=0,003$), АсАТ (на 41%; $p=0,003$), ГГТП (на 41%; $p=0,001$), ЩФ (на 21%; $p=0,002$) и содержания общего (на 86%; $p=0,0008$), неконъюгированного (на 85%; $p=0,0008$) и конъюгированного (на 89%; $p=0,001$) билирубина в плазме; исчезновению зон некроза паренхимы печени (с 0,63% до 0%; $p=0,0008$) [6, 11, 12, 18, 19].

4. Предложена рецептура ГЛФ тауцина (капсулы, содержащие по 436 мг таурина и 64 мг цинка дигидрата; производитель – белорусско-голландское СП ООО «Фармлэнд», г. Минск, производство – г. Несвиж) и доказано ее гепатозащитное действие у крыс с холестатическим поражением печени (перевязка общего желчного протока в течение 21 дня), судя по увеличению ядерно-цитоплазматического отношения гепатоцитов (на 44%; $p=0,008$), относительной площади сечения 1 митохондрии (на 41%; $p=0,003$); активности

в печени СДГ (на 47%; $p=0,015$), ЛДГ (на 27%; $p=0,011$), НАДН-ДГ (на 32%; $p=0,01$); уменьшению площади соединительной ткани (на 57%; $p=0,012$) в печени, количества делящихся (на 28%; $p=0,008$), двуядерных (на 31%; $p=0,0008$) гепатоцитов, их размера (на 49%; $p=0,001$), размера их ядер (на 38%; $p=0,002$), цитоплазмы (на 52%; $p=0,001$), относительного количества митохондрий в них (на 21%; $p=0,008$), доли атипичных (в 3,8 раза; $p=0,004$) и делящихся (в 2,6 раза; $p=0,004$) митохондрий, фактора их элонгации (на 14%; $p=0,004$), относительной электронной плотности матрикса митохондрий (на 15%; $p=0,004$), активности АлАТ (на 44%; $p=0,0008$), АсАТ (на 40%; $p=0,0008$), ГГТП (на 48%; $p=0,0008$), ЩФ (на 38%; $p=0,0008$), содержания общего (на 72%; $p=0,0008$), неконъюгированного (на 76%; $p=0,0008$), конъюгированного (на 46%; $p=0,009$) билирубина в плазме; исчезновению зон некроза паренхимы печени (с 1,87% до 0%; $p=0,0008$). Это явилось основанием для получения разрешения МЗ РБ на проведение ее клинических испытаний в качестве гепатозащитного лекарственного средства у пациентов с холестатическими поражениями печени [3, 15–17].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Полученные новые данные о гепатозащитном действии комбинации таурина с цинка диаспартатом (тауцин) при поражении печени тетрахлорметаном, парацетамолом и при холестазах внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии им. профессора М. В. Кораблева по теме «Средства, влияющие на функцию органов системы пищеварения» (Приложение А: копии актов о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс).

Материалы диссертационного исследования о выраженном гепатозащитном действии ГЛФ тауцина при холестатическом (перевязка желчного протока) поражении печени у крыс явились главной частью фармакологического досье препарата тауцина, представленного в комиссию по лекарственным средствам МЗ РБ для получения разрешения на проведение его клинических испытаний у пациентов с холестатическими поражениями печени (Приложение А: копия справки о возможном практическом использовании результатов исследования).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных журналах

1. Гепатозащитное действие комбинации таурина с цинка диаспартатом при тетрахлорметановом гепатозогепатите у крыс / А. Ю. Пашко, О. В. Барабан, В. М. Шейбак, С. М. Зиматкин, В. В. Лелевич, М. И. Бушма // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 2. – С. 93–96.

2. Нарушение функции и строения печени крыс парацетамолом и их коррекция тауцином / А. Ю. Пашко, С. М. Зиматкин, О. В. Барабан, О. А. Борисенок, В. В. Лелевич, В. М. Шейбак, М. И. Бушма // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 4. – С. 62–65.

3. Нарушение строения печени крыс с холестазом и его коррекция тауцином / А. Ю. Пашко, В. В. Сенчук, Р. И. Кравчук, К. М. Бушма, О. А. Борисенок, М. И. Бушма // Мед. новости. – 2015. – № 4. – С. 53–56.

4. Пашко, А. Ю. Коррекция тауцином нарушений метаболизма в печени и функции органа у крыс с интоксикацией парацетамолом / А. Ю. Пашко, О. А. Борисенок, М. И. Бушма // Токсикол. вестн. – 2015. – № 1. – С. 42–45.

5. Пашко, А. Ю. Структурно-метаболические и функциональные нарушения в печени крыс с тетрахлорметановым гепатозогепатитом и их коррекция «тауцин» / А. Ю. Пашко, А. Н. Бартош, М. И. Бушма // Вестн. Смолен. гос. мед. акад. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 27–32.

6. Структурно-функциональные нарушения в печени крыс с холестазом и их коррекция комбинацией таурина с цинка диаспартатом / А. Ю. Пашко, К. М. Бушма, О. А. Борисенок, М. И. Бушма // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 83–88.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

7. Пашко, А. Ю. Лечебное действие «тауцин» при поражении печени крыс CCl_4 / А. Ю. Пашко // Современные достижения молодых учёных в медицине : материалы Респ. науч.-практ. конф. молодых учёных, [Гродно], (20 нояб. 2014 г.) / отв. ред. В. А. Снежицкий / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 164–166.

8. Пашко, А. Ю. Нарушение парацетамолом процессов метаболизма в гепатоцитах крыс и их коррекция «тауцин» / А. Ю. Пашко // Современные достижения молодых учёных в медицине : материалы Респ. науч.-практ. конф. молодых учёных, [Гродно], (20 нояб. 2014 г.) / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2014. – С. 162–164.

9. Пашко, А. Ю. Сравнительный анализ гепатозащитных свойств «тауцин-20» и «тауцин-50» у крыс с тетрахлорметановым гепатозогепатитом

/ А. Ю. Пашко // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского, Гродно, 17-18 апр. 2014 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 371–372.

10. Пашко, А. Ю. Защитное действие комбинации таурина с цинка диаспартатом у крыс с парацетамоловым гепатозогепатитом / А. Ю. Пашко // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / ГрГМУ ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 2. – С. 110–112.

11. Пашко, А. Ю. Коррекция комбинацией таурина с цинка диаспартатом холестатического поражения печени крыс / А. Ю. Пашко // Микро- и макроанатомия : материалы II межкафедр. Науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 13 марта 2015 г. / ГоГМУ ; редкол.: В. Н. Жданович [и др.]. – Гомель, 2015. – С. 99–102.

12. Пашко, А. Ю. Лечебное действие комбинации таурина с цинка диаспартатом при холестатическом поражении печени у крыс / А. Ю. Пашко // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / ГрГМУ ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 2. – С. 112–114.

13. Пашко, А. Ю. Нарушение парацетамолом строения печени крыс и коррекция «тауцин» / А. Ю. Пашко // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Ю. Г. Бойко, [г. Гродно], 23-24 апр. 2015 г. [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «ГрГМУ», Каф. патол. анатомии, СНО, Совет молодых ученых ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 443–444. – 1 эл. опт. диск. (CD-ROM).

14. Пашко, А. Ю. Нарушение тетрахлорметаном показателей гепатотоксичности в плазме крыс и их коррекция «тауцин» / А. Ю. Пашко // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Ю. Г. Бойко, [г. Гродно], 23-24 апр. 2015 г [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «ГрГМУ», Каф. патол. анатомии, СНО, Совет молодых ученых ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 442–443. – 1 эл. опт. диск. (CD-ROM).

15. Пашко, А. Ю. Электронно-микроскопический анализ гепатозащитных свойств «тауцин» у крыс с холестазом / А. Ю. Пашко // Микро- и макроанатомия : материалы II межкафедр. науч.-практ. конф. С междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 13 марта 2015 г. / ГоГМУ ; редкол.: В. Н. Жданович [и др.]. – Гомель, 2015. – С. 95–99.

Тезисы докладов

16. Пашко, А. Ю. Биохимические критерии поражения печени у крыс с холестазом: защитное действие «тауцин» / А. Ю. Пашко // Актуальные проблемы современной медицины и фармации [Электронный ресурс] : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных с междунар. участием, Минск, 15-17 апр. 2015 г. / БГМУ ; под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск : БГМУ, 2015. – С. 1620. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

17. Пашко, А. Ю. Нарушение процессов метаболизма в гепатоцитах крыс с холестазом и их коррекция «тауцин» / А. Ю. Пашко // [Электронный ресурс] : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных с междунар. участием, Минск, 15-17 апр. 2015 г. / БГМУ ; под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск : БГМУ, 2015. – С. 1621. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

18. Treatment of rats with experimental cholestatic liver disease by zinc diaspartate / A. U. Pashko, E. A. Kaima, P. V. Rahin, A. A. Chura // 23rd International Medical Students' Conference in Krakow : abstr. book, Krakow, 16-18 Apr. 2015 / Jagiellonian Med. Univ. – Krakow, 2015. – P. 93.

Патент

19. Средство для защиты печени при ее холестатическом поражении : МПК А 61К 31/195 / А. Ю. Пашко, М. И. Бушма, О. А. Борисенок, С. М. Зиматкин, Е. Ч. Михальчук, О. В. Барабан, В. М. Шейбак ; заявитель Гродн. гос. мед. ун-т. – уведомление Нац. центра интеллектуал. собственности Республики Беларусь о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение, заявка № а20130070 от 28.02.2013. – Минск, 2015. – 1 с.



РЭЗІЮМЭ**Пашко Анастасія Юр'еўна****Гепатаахоўнае дзеянне камбінацыі таўрыну з цынка дыаспартатам**

Ключавыя словы: таўрын, цынка дыаспартат, пашкоджванне печані, пацукі.

Мэта працы – высветліць гепатаахоўнае дзеянне камбінацыі таўрыну з цынка дыаспартатам пры пашкоджванні печані ў пацукоў.

Метады даследавання: марфалагічныя, гістахімічныя, біяхімічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. У пацукоў з паражэннем печані тетрахлорметанам субстанцыя таўцыну валодае гепатаахоўным дзеяннем: таўцын-20 – мяркуючы па паляпшэнню будовы печані; таўцын-50 – мяркуючы па зніжэнню маркерных біяхімічных паказчыкаў гепататаксічнасці ў плазме.

У пацукоў са слабавыражанай парацетамолавай (1,5 г/кг) гепатапатыяй субстанцыя таўцыну валодае гепатаахоўным дзеяннем: таўцын-5 – мяркуючы па зніжэнню маркерных біяхімічных паказчыкаў гепататаксічнасці ў плазме, а таўцын-10 і таўцын-20, акрамя таго, – па паляпшэнню метабалічных працэсаў у печані. У пацукоў з выражанай парацетамолавай (2,5 г/кг) гепатапатыяй субстанцыі таўцыну-20 і таўцыну-50 валодаюць гепатаахоўным дзеяннем, мяркуючы па паляпшэнню будовы печані і метабалічных працэсаў у ёй; зніжэнню маркерных біяхімічных паказчыкаў гепататаксічнасці ў плазме.

У пацукоў з халестазам (перавязка агульнай жоўцевай пратокі на працягу 13 дзён) субстанцыя таўцыну-50 валодае гепатаахоўным дзеяннем, мяркуючы па паляпшэнню будовы печані і метабалічных працэсаў у ёй, зніжэнню маркерных біяхімічных паказчыкаў гепататаксічнасці ў плазме.

Прапанавана рэцэптура ГЛФ таўцыну (капсулы, якія змяшчаюць па 436 мг таўрыну і 64 мг цынку дыаспартата; вытворца – беларуска-гalandскае СП ТАА «Фармлэнд», г. Мінск, вытворчасць – г. Нясвіж) і даказана яе гепатаахоўнае дзеянне ў пацукоў з холестатычным паражэннем печані (перавязка агульнай жоўцевай пратокі на працягу 21 дня), мяркуючы па паляпшэнню будовы печані і метабалічных працэсаў у ёй, зніжэнню маркерных біяхімічных паказчыкаў гепататаксічнасці ў плазме.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: матэрыялы дысертацыйнага даследавання аб выражаным гепатаахоўным дзеянні ГЛФ таўцыну пры холестатычным паражэнні печані ў пацукоў з'явіліся галоўнай часткай фармакалагічнага дасье прэпарата таўцыну, які прадстаўлены ў камісію па лекавых сродках МАЗ РБ для атрымання дазволу на правядзенне яго клінічных выпрабаванняў у пацыентаў з холестатычнымі паражэннямі печані.

Галіна выкарыстання: медыцына, ветэрынарыя.

РЕЗЮМЕ

Пашко Анастасия Юрьевна

Гепатозащитное действие комбинации таурина с цинка дияспартатом

Ключевые слова: таурин, цинка дияспартат, поражение печени, крысы.

Цель работы – установить гепатозащитное действие комбинации таурина с цинка дияспартатом при поражениях печени у крыс.

Методы исследования: морфологические, гистохимические, биохимические, статистические.

Полученные результаты и их новизна. У крыс с поражением печени тетрахлорметаном субстанция тауцина обладает гепатозащитным действием: тауцин-20 – судя по улучшению строения печени; тауцин-50 – судя по снижению маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме.

У крыс со слабовыраженной парацетамоловой (1,5 г/кг) гепатопатией субстанция тауцина обладает гепатозащитным действием: тауцин-5 – судя по снижению маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме, а тауцин-10 и тауцин-20, кроме того, – по улучшению метаболических процессов в печени. У крыс с выраженной парацетамоловой (2,5 г/кг) гепатопатией субстанции тауцина-20 и тауцина-50 обладают гепатозащитным действием, судя по улучшению строения печени и метаболических процессов в ней; снижению биохимических маркеров гепатотоксичности в плазме.

У крыс с холестазом (перевязка общего желчного протока в течение 13 дней) субстанция тауцина-50 обладает гепатозащитным действием, судя по улучшению строения печени и метаболических процессов в ней, снижению маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме.

Предложена рецептура ГЛФ тауцина (капсулы, содержащие по 436 мг таурина и 64 мг цинка дияспартата; производитель – белорусско-голландское СП ООО «Фармлэнд», г. Минск, производство – г. Несвиж) и доказано ее гепатозащитное действие у крыс с холестатическим поражением печени (перевязка общего желчного протока в течение 21 дня), судя по улучшению строения печени и метаболических процессов в ней, снижению маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме.

Рекомендации по использованию: материалы диссертационного исследования о выраженном гепатозащитном действии ГЛФ тауцина при холестатическом поражении печени у крыс явились главной частью фармакологического досье препарата тауцина, представленного в комиссию по лекарственным средствам МЗ РБ для получения разрешения на проведение его клинических испытаний у пациентов с холестатическими поражениями печени.

Область применения: медицина, ветеринария.

SUMMARY

Pashko Anastasia Urjevna

Hepatoprotective action of taurine in combination with zinc diaspartate

Key words: taurine, zinc diaspartate, liver damage, rats.

Aim of research – to establish hepatoprotective action of taurine in combination with zinc diaspartate in rats with liver damages.

Methods of investigation: morphological, histochemical, biochemical, statistical.

Obtained results and their novelty. The substance of taurine has hepatoprotective action in rats with tetrachlormethane-induced damage of the liver: taurine-20 – as evidenced by the improvement of the structure of the liver; taurine-50 – as evidenced by the descent of marker biochemical parameters of liver toxicity in the plasma.

The substance of taurine has hepatoprotective action in rats with weak manifestations of the liver damage caused by paracetamol (1,5 g/kg): taurine-5 – as evidenced by the descent of marker biochemical parameters of liver toxicity in the plasma; taurine-10 and taurine-20 – moreover, as evidenced by the improvement of metabolic processes in the liver. The substances of taurine-20 and taurine-50 has hepatoprotective action in rats with severe manifestations of the liver damage caused by paracetamol (2,5 g/kg), as evidenced by the improvement of the structure of the liver and its metabolic processes; descent of marker biochemical parameters of liver toxicity in the plasma.

The substance of taurine-50 has hepatoprotective action in rats with cholestatic liver disease (ligation of the common bile duct for 13 days), as evidenced by the improvement of the structure of the liver and its metabolic processes; descent of marker biochemical parameters of liver toxicity in the plasma.

The formulation of taurine (capsules containing 436 mg of taurine and 64 mg of zinc diaspartate; produced by Belarusian-Dutch joint venture «Pharmland», Minsk; the production branch is located in Nesvizh) is proposed and proved its hepatoprotective action in rats with cholestatic liver disease (ligation of the common bile duct for 21 days), as evidenced by the improvement of the structure of the liver and its metabolic processes; descent of marker biochemical parameters of liver toxicity in the plasma.

Application recommendations: materials of the research work regarding the effective hepatoprotective action of formulation of taurine in rats with cholestatic liver damage have been the main part of the pharmacological profile which was submitted to the MOH commission of pharmacological drugs for authorisation to conduct its clinical trials in patients with cholestatic liver disease.

Area of application: medicine, veterinary science.

Научное издание

Пашко Анастасия Юрьевна

**ГЕПАТОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ
ТАУРИНА С ЦИНКА ДИАСПАРТАТОМ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Подписано в печать 07.12.2015.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. **1,40**. Уч.-изд. л. **1,22**. Тираж **80** экз. Заказ **208**.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».

ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.