

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РОПРЕНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННЫХ ИЗОНИАЗИДОМ

Г. Н. МОЖОКИНА<sup>1</sup>, Н. А. ЕЛИСТРАТОВА<sup>1</sup>, Л. П. МИХАЙЛОВА<sup>2</sup>, О. В. МАКАРОВА<sup>2</sup>, В. С. СУЛТАНОВ<sup>3</sup>, В. Б. ТРУСОВ<sup>4</sup>

## EXPERIMENTAL RATIONALE FOR THE USE OF ROPRENE TO PREVENT ISONIAZID-INDUCED LIVER DAMAGES

G. N. MOZHOKINA<sup>1</sup>, N. A. ELISTRATOVA<sup>1</sup>, L. P. MIKHAILOVA<sup>2</sup>, O. V. MAKAROVA<sup>2</sup>, V. S. SULTANOV<sup>3</sup>, V. B. TRUSOV<sup>4</sup>

<sup>1</sup>НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН, г. Москва,

<sup>3</sup>«Солагран Лимитед», Австралия,

<sup>4</sup>«СолагранСап», г. Томск

На модели поражения печени изониазидом у быстрых (самки) и медленных (самцы) ацетиляторов изучен профилактический гепатопротекторный эффект нового препарата ропрена в дозах 10, 15, 30 мг/кг в виде масляного раствора. Установлено, что у быстрых ацетиляторов наиболее выраженный гепатопротекторный эффект ропрена по совокупности биохимических и морфологических критериев наблюдался при 10 и особенно 30 мг/кг. У медленных ацетиляторов наиболее выраженный гепатопротекторный эффект ропрена по морфологическим критериям оценки наблюдался при 10 и особенно 30 мг/кг. По биохимическим показателям преимущество какой-либо одной из использованных доз (10, 15, 30 мг/кг) ропрена по влиянию на измененные показатели не выявлено. Экспериментально доказана целесообразность использования ропрена для профилактики гепатотоксических реакций на изониазид у больных туберкулезом, в первую очередь быстрых ацетиляторов.

**Ключевые слова:** гепатотоксичность изониазида, быстрый и медленный типы ацетилирования, гепатопротекторы, ропрен.

A model of isoniazid-induced liver damage in fast (females) and slow (males) acetylators was used to study the preventive hepatoprotective effect of the novel drug roprene in doses of 10, 15, and 30 mg/kg as an oil solution. It was found that in terms of a set of biochemical and morphological criteria, the most marked hepatoprotective effect of roprene given in a dose of 10 mg/kg and particularly 30 mg/kg was seen in the fast acetylators. In terms of morphological criteria for assessment, the most pronounced hepatoprotective effect of roprene used in a dose of 10 mg/kg and especially 30 mg/kg was observed in the slow acetylators. According to biochemical parameters, there was no advantage of any of the used doses (10, 15, and 30 mg/kg) of roprene in their effect on altered parameters. There is experimental evidence that it is advisable to use roprene to prevent isoniazid-induced hepatotoxicity in the patients with tuberculosis, primarily in the fast acetylators.

**Key words:** isoniazid-induced hepatotoxicity, fast and slow types of acetylation, hepatoprotectors, roprene.

Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом, частота которых варьирует от 5,4 до 85,7% [2, 4, 5, 10], обусловлены биотрансформацией препаратов в организме пациента. Изониазид метаболизирует в основном посредством ацетилирования с участием цитозольного фермента N-ацетилтрансферазы 2-го типа (NAT2) [10, 11]. Ген NAT-2 отличается выраженным полиморфизмом, который фенотипически проявляется наличием в популяции «быстрых» и «медленных» ацетиляторов [7]. Установлена значимость определения генотипа NAT2 и фенотипа N-ацетилирования в выявлении степени риска лекарственных поражений печени у больных туберкулезом легких [10]. Изониазидовые поражения печени могут протекать как гепатиты и как гепатозы, что обусловлено воздействием различных метаболитов, образующихся в результате его ацетилирования, и требуют назначения гепатопротекторов с различным механизмом действия для коррекции [1, 8].

Новый гепатопротекторный препарат «Ропрен», разработанный компанией «Солагран Лимитед» (Австралия) совместно с российскими учеными, представляет собой 95-98%-ный концентрат полипренолов, выделенных из хвои сосны и ели. Пренолы являются растительным аналогом эндогенного транспортного липида долихола, который обеспечивает реакции гликозилирования в долихолофосфатном цикле во время синтеза гликопротеинов. Долихолы, располагаясь внутри фосфолипидного слоя мембран, модифицируют их текучесть и проницаемость, участвуют в регенерации, дифференциации и пролиферации клеток. Исходя из фармакологического действия пренолов, ропрен проявляет мембраностабилизирующее, репаративное действия, участвует в биотрансформации мембраносвязанных ферментов митохондрий и синтезе холестерина. На моделях экспериментальных гепатитов, вызванных фенацетином и дихлорэтаном, установлен гепатопротекторный эффект ропрена.



тективный эффект ропрена, который превосходит таковой у препаратов легалон и эссенциале [6]. В клинических исследованиях доказана более высокая эффективность ропрена по сравнению с эссенциале при хронических заболеваниях печени и метаболическом синдроме [9]. Для коррекции лекарственно-индуцированных поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами, ропрен ранее не применяли.

Цель исследования – разработка оптимальных способов профилактики гепатотоксических реакций на изониазид с использованием ропрена в эксперименте на крысах с быстрым и медленным типами ацетилирования.

### Материалы и методы

Исследования проводили на 74 беспородных белых крысах, самцах и самках, которых получали из питомника «Андреевка» (РАМН). По данным литературы [1, 3, 8], беспородные старые самки являются быстрыми ацетиляторами изониазида, у которых поражения печени обусловлены преимущественно действием метаболита изониазида – моноацетилгидразином – и имеют морфологическую картину жирового гепатоза. Самцы крыс являются медленными ацетиляторами, и изониазид вызывает изменения в печени смешанного характера: белково-жировая дистрофия в сочетании с реакцией стромы и некрозом гепатоцитов. При моделировании токсического поражения печени низкобелковое питание (хлеб и вода) способствует более быстрому развитию дистрофического процесса [1].

Для создания модели поражения печени у быстрых ацетиляторов изониазида использовали старых самок в возрасте 10-12 месяцев и массой от 290 до 350 г. Изониазид вводили перорально, дробно, в три приема, в суточной дозе 75 мг/кг, что примерно соответствует двойной терапевтической дозе. Интервал между введениями составлял 3 ч. Длительность курса введений – 14 дней без перерывов. Животные были разделены на 4 группы по 8 голов в каждой: 1 – контрольная (модель) и 3 – опытных. Крысам опытных групп ропрен вводили одновременно с изониазидом в 3 дозах: 10, 15 и 30 мг/кг в виде масляного раствора (подсолнечное рафинированное масло). Животным контрольной группы в таком же объеме вводили растительное масло.

Для создания модели поражения печени у медленных ацетиляторов изониазида использовали половозрелых самцов в возрасте 4-6 месяцев и массой от 220-250 г. Изониазид вводили перорально, однократно в суточной дозе 60 мг/кг массы ежедневно в течение 14 дней. Животные были разделены на 4 группы по 8 голов в каждой: 1 – контрольная (модель) и 3 – опытных. Крысам опытных групп одновременно с изониазидом вводили ропрен в 3 дозах: 10, 15 и 30 мг/кг в виде масляного

раствора. Самцам контрольной группы в таком же объеме вводили растительное масло.

Все крысы содержались на низкобелковой диете. Для оценки влияния данного фактора выделены по 5 интактных самок и самцов.

Гепатопротекторное действие ропрена оценивали с помощью следующих методов:

- Патофизиологический (оценка физиологического состояния животных: внешний вид, поведение, поедание корма, изменение массы тела).

- Биохимический (определение в сыворотке крови активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ, ед/л), содержание общего и прямого билирубина (мкмоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ, ед/л). Кровь для исследований забирали из подъязычной вены крыс всех групп после окончания эксперимента на 15-й день. Определение биохимических показателей проводили на биохимическом анализаторе Sapfir-400 с использованием реактивов фирмы Diasys.

- Патоморфологический: макроскопическая оценка печени (внешний вид, масса, весовой индекс), гистологические исследования образцов печени (морфометрия). При вскрытии отмечали плотность, цвет, эластичность печени, состояние переднего края. Печень взвешивали, определяли весовой индекс, который рассчитывали по отношению массы печени к массе тела животного. Морфометрическое исследование печени проводили в гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Распространенность дистрофических изменений гепатоцитов оценивали с использованием метода точечного счета с помощью сетки Г. Г. Автандилова (1980) под световым микроскопом при увеличении 100: оценивали объемную долю гепатоцитов в состоянии дистрофии. Выраженность дистрофических изменений гепатоцитов оценивали в баллах: 4 балла – крупные и мелкие вакуоли, занимающие более 70% цитоплазмы; 3 балла – вакуоли, занимающие от 70 до 50% цитоплазмы; 2 балла – от 50 до 25%; 1 балл – от 25% и менее.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики. Достоверность различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента, F-критерию Фишера (Г. Ф. Лакин, 1989).

### Результаты

1. *Определение эффективности профилактического гепатопротекторного действия ропрена при изониазидовом поражении печени у самок крыс, быстрых ацетиляторов*

С 4-5-го дня от начала затравки изониазидом отмечалось угнетение активности крыс во всех группах. Животные были вялыми, неопрятными, шерсть приобретала грязный оттенок, особенно в области лапок и мочеполовых органов. К концу



эксперимента крысы значительно худели. Средняя потеря массы у контрольных крыс и крыс, получавших ропрен в дозах 10 и 15 мг/кг, составила 8; 7,2 и 7,3% соответственно. У самок, получавших ропрен в дозе 30 мг/кг, средняя потеря массы составила 4,3%, а у intactных самок, находящихся на той же низкобелковой диете, – 2%.

Результаты биохимических исследований представлены в табл. 1.

Биохимические показатели крови самок крыс

| № группы     | Доза ропрена, мг/кг | Биохимические показатели сыворотки крови |                  |                |                 |                    |
|--------------|---------------------|------------------------------------------|------------------|----------------|-----------------|--------------------|
|              |                     | билирубин общий                          | билирубин прямой | АлАТ           | АсАТ            | щелочная фосфатаза |
| 1 (контроль) | -                   | 4,45 ± 0,18                              | 2,90 ± 0,10      | 10,05 ± 0,52** | 137,45 ± 0,64** | 390,1 ± 35,21      |
| 2            | 10                  | 4,18 ± 0,29                              | 2,40 ± 0,08      | 8,60 ± 0,96    | 133,52 ± 4,18   | 244,0 ± 24,62*     |
| 3            | 15                  | 4,16 ± 0,29                              | 2,51 ± 0,12      | 8,7 ± 0,61     | 138,14 ± 5,08   | 229,3 ± 20,64*     |
| 4            | 30                  | 5,30 ± 0,45                              | 2,81 ± 0,04      | 6,48 ± 0,94*   | 135,8 ± 3,83    | 306,1 ± 20,50      |
| intactные    | -                   | 4,79 ± 0,37                              | 2,59 ± 0,13      | 7,73 ± 0,7     | 92,30 ± 3,04*   | 306,1 ± 24,35      |

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению с контролем,

\*\* – достоверные различия по сравнению с intactными самками.

дозе 30 мг/кг. Активность АсАТ, а также содержание билирубинов у крыс опытных групп практически не менялись по сравнению с контрольной группой. Активность ЩФ у крыс, получавших ропрен в дозе 10 и 15 мг/кг, достоверно снизилась ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. При дозе ропрена 30 мг/кг активность ЩФ снизилась до уровня у intactных самок.

Таким образом, поражение печени у быстрых ацетиляторов изониазида шло по цитолитическому механизму и сопровождалось достоверным повышением активности трансаминаз и тенденцией к росту активности ЩФ. Достоверное снижение активности АлАТ и снижение активности ЩФ до уровня у intactных крыс наблюдали только у самок, получавших 30 мг/кг ропрена. При дозах ропрена 10 и 15 мг/кг изменения повышенных биохимических показателей в сторону их снижения были менее значительными и касались в основном активности ЩФ.

При вскрытии самок контрольной и опытных групп отмечали снижение эластичности печени и незначительно выраженное изменение окраски (слабый желтоватый оттенок). Весовой индекс печени у самок контрольной группы был достоверно выше, чем у intactных (табл. 2). Статистически достоверное снижение этого показателя среди опытных групп наблюдали на дозе ропрена 30 мг/кг ( $p < 0,05$ ).

При гистологическом исследовании печени самок контрольной группы отмечали сохранение балочного и долькового строения. Большая часть гепатоцитов в центре и по периферии долек была с явлениями выраженной белковой и жировой дистрофии: в цитоплазме определялись мелкие, средние и крупные вакуоли. Встречались единичные двуядерные гепатоциты (рис. 1). При морфоме-

По сравнению с intactными у самок контрольной группы определялись статистически достоверное увеличение активности АлАТ ( $p < 0,05$ ), АсАТ ( $p < 0,01$ ) и тенденция к росту ЩФ ( $p > 0,05$ ). По содержанию билирубинов различий не выявлено.

Активность АлАТ у крыс опытных групп имела тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой, однако достоверно снизилась ( $p < 0,05$ ) только у самок, получавших ропрен в

Таблица 1

Таблица 2

Весовой индекс печени у самок крыс

| № группы     | Доза ропрена (мг/кг) | Весовой индекс печени |
|--------------|----------------------|-----------------------|
| 1 (контроль) | -                    | 3,38 ± 0,06**         |
| 2            | 10                   | 3,26 ± 0,01           |
| 3            | 15                   | 3,56 ± 0,13**         |
| 4            | 30                   | 3,08 ± 0,07*          |
| Intactные    | -                    | 3,08 ± 0,05           |

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой,

\*\* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с intactными самками.

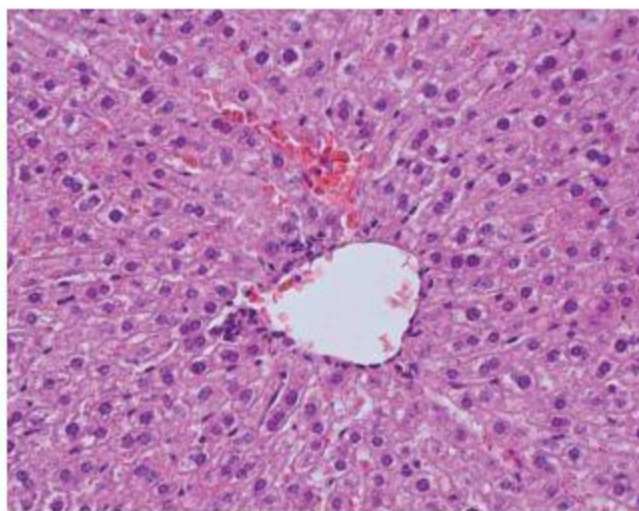


Рис. 1. Морфологические изменения печени самок крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400



Показатели поражения печени самок крыс при морфометрии

| № группы     | Доза<br>ропрена (мг/кг) | Объемная доля дистрофических<br>изменений гепатоцитов (%) | Выраженность<br>дистрофических изменений<br>гепатоцитов (баллы) |
|--------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1 (контроль) | -                       | 65,4 ± 2,5                                                | 3,25 ± 0,10                                                     |
| 2            | 10                      | 41,8 ± 3,4**                                              | 2,70 ± 0,46*                                                    |
| 3            | 15                      | 56,7 ± 5,6                                                | 2,84 ± 0,20*                                                    |
| 4            | 30                      | 42,7 ± 3,8**                                              | 1,85 ± 0,18**                                                   |

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой,

\*\* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой.

трическом исследовании объемная доля гепатоцитов с явлениями дистрофии составила  $65,4 \pm 2,5\%$ , степень выраженности дистрофии –  $3,25 \pm 0,1$  балла (табл. 3).

У самок, получавших ропрен в дозах 10 и особенно 30 мг/кг отмечалось достоверное снижение процента объемной доли дистрофических изменений гепатоцитов и степени выраженности дистрофии по сравнению с контрольной группой. В препаратах печени (рис. 2 и 3) выявляли небольшую часть гепатоцитов преимущественно по периферии долек с явлениями умеренно выраженной белково-жировой дистрофии. Гепатоциты в центре долек были сохранными с четкими границами и эозинофильной слабозернистой цитоплазмой. При использовании ропрена в дозе 15 мг/кг наблюдали только достоверное снижение степени выраженности белковой и жировой дистрофии по сравнению с контролем.

Таким образом, наиболее выраженный гепатопротекторный эффект ропрена по совокупности биохимических и морфологических показателей наблюдали у быстрых ацетиляторов при дозах 10 и особенно 30 мг/кг.

2. *Определение эффективности профилактического гепатопротекторного действия ропрена при изониазидовом поражении печени у медленных ацетиляторов*

Со второй недели от начала затравки изониазидом отмечали угнетение активности крыс во всех группах. Крысы были вялыми, малоподвижными, неопрятными. К концу эксперимента крысы значительно худели; наибольшая потеря массы тела наблюдалась у контрольных крыс (9%). У самцов, получавших ропрен в дозах 10, 15, 30 мг/кг, потеря массы тела составила 6,5; 5,4 и 5,1% соответственно. У интактных самцов за этот период наблюдений потеря массы в среднем составила 1,2%.

Результаты определения показателей печеночного профиля у самцов представлены в табл. 4. У самцов контрольной группы по сравнению с интактными определяли статистически достоверное увеличение активности АсАТ ( $p < 0,01$ ) и ЩФ ( $p < 0,05$ ). Активность АлАТ повысилась незначительно. Достоверно повысилось содержание общего ( $p < 0,05$ ) и прямого ( $p < 0,01$ ) билирубинов по сравнению с интактными.

В опытных группах активность АлАТ достоверно снизилась ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной только у крыс, получавших ропрен в дозе 10 мг/кг; а при дозе 30 мг/кг – сравнялась с показателем у интактных. Активность ЩФ достоверно снизилась ( $p < 0,05$ ) по сравнению с

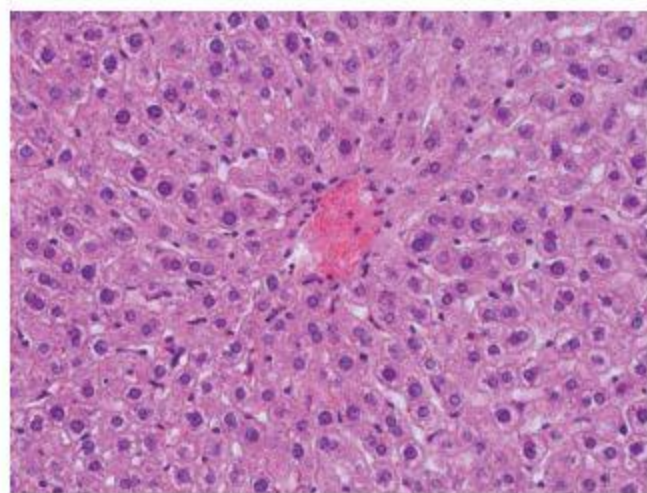


Рис. 2. Морфологические изменения печени самок крыс, получавших ропрен в дозе 10 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 400$

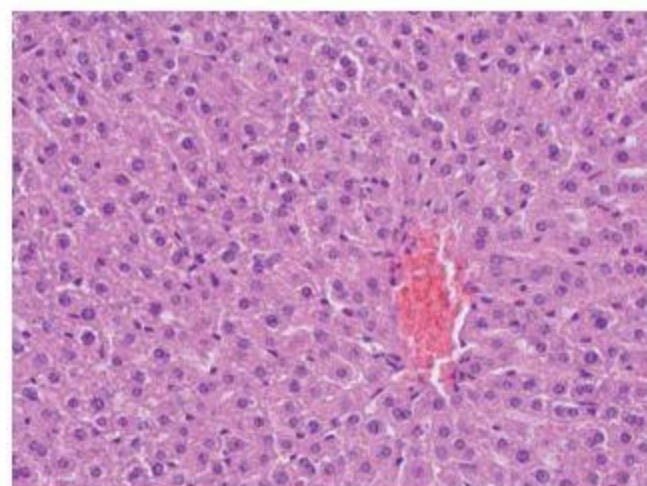


Рис. 3. Морфологические изменения печени самок крыс, получавших ропрен в дозе 30 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 400$



Биохимические показатели крови самцов крыс

| № группы     | Доза ропрена, мг/кг | Биохимические показатели сыворотки крови |                  |               |                 | Щелочная фосфатаза |
|--------------|---------------------|------------------------------------------|------------------|---------------|-----------------|--------------------|
|              |                     | билирубин общий                          | билирубин прямой | АлАТ          | АсАТ            |                    |
| 1 (контроль) | -                   | 4,88 ± 0,27**                            | 2,97 ± 0,12**    | 25,83 ± 2,14  | 183,08 ± 7,58** | 665,68 ± 9,92**    |
| 2            | 10                  | 5,18 ± 0,62                              | 2,81 ± 0,21      | 14,70 ± 2,58* | 168,08 ± 7,5    | 361,33 ± 24,78*    |
| 3            | 15                  | 5,30 ± 0,90                              | 2,94 ± 0,28      | 27,63 ± 1,68  | 129,05 ± 8,78*  | 229,33 ± 24,47*    |
| 4            | 30                  | 5,95 ± 0,37                              | 3,40 ± 0,36      | 20,03 ± 2,32  | 139,15 ± 7,19*  | 583,90 ± 9,10*     |
| Интakтные    | -                   | 3,53 ± 0,27                              | 1,94 ± 0,05      | 21,34 ± 1,31  | 95,74 ± 10,3    | 499,19 ± 35,04     |

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению с контролем;

\*\* – достоверные различия по сравнению с интактными самцами.

контролем во всех опытных группах, а активность АсАТ только на дозах 15 и 30 мг/кг ( $p < 0,01$ ). Содержание общего билирубина имело тенденцию к повышению, причем более выраженное при дозе ропрена 30 мг/кг.

Таким образом, у медленных ацетиляторов изониазида поражение печени происходило по смешанному механизму, цитолитическому и холестатическому и сопровождалось повышением активности АсАТ, ЩФ и билирубинов. В опытных группах наблюдали снижение АлАТ, АсАТ, ЩФ разной степени выраженности и отсутствие положительной динамики в отношении снижения содержания билирубинов.

При вскрытии самцов контрольной и опытных групп отмечали снижение эластичности печени и появление слабо выраженного желтоватого оттенка. По сравнению с контрольной группой весовой индекс печени был достоверно ниже только у крыс, получавших 10 мг/кг ропрена (табл. 5).

Таблица 5

Весовой индекс печени у самцов крыс

| № группы     | Доза ропрена (мг/кг) | Весовой индекс печени |
|--------------|----------------------|-----------------------|
| 1 (контроль) | -                    | 3,96 ± 0,19           |
| 2            | 10                   | 3,19 ± 0,14*          |
| 3            | 15                   | 3,53 ± 0,10           |
| 4            | 30                   | 3,67 ± 0,11           |
| Интakтные    | -                    | 3,54 ± 0,17           |

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой.

В препаратах печени самцов контрольной группы балочное и дольковое строение сохранялось. Большая часть гепатоцитов в центре и по периферии долек была в состоянии выраженной белковой и жировой дистрофии (рис. 4), степень выраженности которой составила  $2,8 \pm 0,12$  балла (табл. 6). В препаратах печени самцов, получавших ропрен в дозе 10 мг/кг и особенно в дозе 30 мг/кг большая часть гепатоцитов в центре и по периферии дольки имели четкую границу и слабозернистую базофильную цитоплазму. Небольшая часть гепатоцитов, преимущественно по периферии долек, была с явлениями слабо и умеренно выражен-

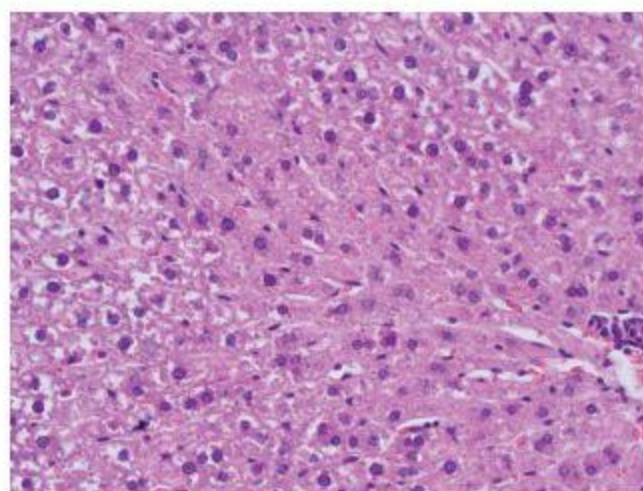


Рис. 4. Морфологические изменения печени самцов крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Таблица 6

Показатели поражения печени самцов крыс при морфометрии

| № группы     | Доза ропрена (мг/кг) | Объемная доля дистрофических изменений гепатоцитов (%) | Выраженность дистрофических изменений гепатоцитов (баллы) |
|--------------|----------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1 (контроль) | -                    | 40,5 ± 2,7                                             | 2,80 ± 0,12                                               |
| 2            | 10                   | 33,2 ± 3,6                                             | 1,7 ± 0,2**                                               |
| 3            | 15                   | 39,6 ± 2,9                                             | 3,00 ± 0,12                                               |
| 4            | 30                   | 19,5 ± 1,4**                                           | 0,80 ± 0,13**                                             |

Примечание: \*\* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой.



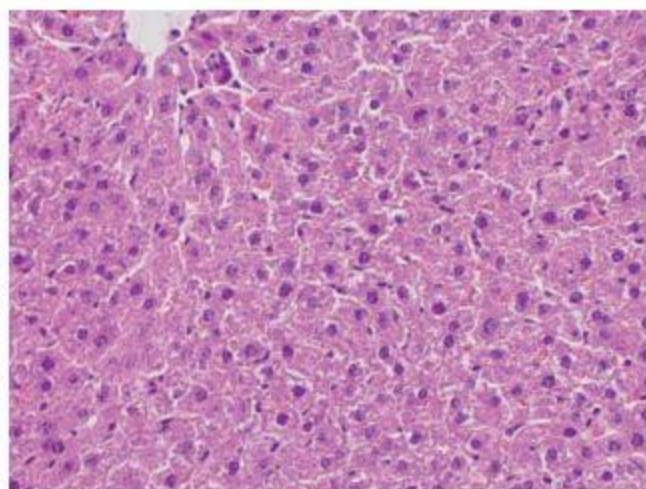


Рис. 5. Морфологические изменения печени самцов крыс, получавших ропрен в дозе 30 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 400$

ной белково-жировой дистрофии (рис. 5). Степень выраженности дистрофических изменений по сравнению с группой контроля достоверно уменьшилась ( $p < 0,01$ ) до  $1,7 \pm 0,2$  и  $0,80 \pm 0,13$  балла соответственно. Только на дозе 30 мг/кг наблюдалось достоверное снижение объемной доли дистрофических изменений по сравнению с контролем в 2 раза. В печени самцов, получавших ропрен в дозе 15 мг/кг, дистрофические проявления мало отличались от контрольной группы.

Таким образом, в печени крыс, медленных ацетиляторов изониазида, выраженность дистрофических изменений гепатоцитов значительно снижается после применения ропрена в дозах 10 мг/кг и особенно 30 мг/кг.

### Заключение

На модели поражения печени изониазидом у крыс, быстрых и медленных ацетиляторов, изучен профилактический гепатопротекторный эффект ропрена в дозах 10, 15, 30 мг/кг в виде масляного раствора. Установлено, что у быстрых ацетиляторов по совокупности биохимических и морфологических критериев выраженный гепатопротекторный эффект ропрена наблюдался при 10 и особенно 30 мг/кг. При применении ропрена в дозе 30 мг/кг отмечены достоверное снижение активности АЛАТ и снижение активности ЩФ до уровня у интактных животных, значительное уменьшение распространенности и степени выраженности белково-жировой дистрофии гепатоцитов. При применении ропрена в дозе 10 мг/кг отмечены достоверное снижение активности ЩФ, тенденция к снижению активности АЛАТ до уровня у интактных животных, значительное уменьшение распространенности и степени выраженности белково-жировой дистрофии гепатоцитов.

У медленных ацетиляторов по морфологическим критериям оценки выраженный гепатопротекторный эффект ропрена наблюдался при 10 и особенно 30 мг/кг. При применении ропрена в дозе 30 мг/кг отмечено значительное уменьшение распространенности и степени выраженности белково-жировой дистрофии гепатоцитов. При дозе ропрена 10 мг/кг – достоверное снижение только степени выраженности белково-жировой дистрофии гепатоцитов. По биохимическим показателям преимущество какой-либо одной из использованных доз (10, 15, 30 мг/кг) ропрена по влиянию на измененные показатели не выявлено. Наблюдали снижение активности ЩФ, АЛАТ, АсАТ разной степени выраженности и отсутствие положительной динамики в отношении снижения билирубинов.

Таким образом, для профилактики изониазидового поражения печени у крыс, медленных и особенно у быстрых ацетиляторов, эффективным был прием ропрена в дозах 10 и 30 мг/кг, что для человека соответствует суточной дозе 112 и 336 мг масляного раствора. Считаем целесообразным проведение клинического испытания по оценке использования ропрена для профилактики гепатотоксических реакций на изониазид у больных туберкулезом, в первую очередь, быстрых ацетиляторов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аюшеева Л. Б. Полифитохол – новый гепатопротектор в клинике туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 21 с.
2. Борзакова С. Н. Вирусные и лекарственно-индуцированные поражения печени у детей, больных туберкулезом органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 23 с.
3. Васьков М. М. Исследование изменчивости ацетиляторных фенотипов крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1984. – 21 с.
4. Возненко А. А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.
5. Колпакова Т. А. Осложнения антибактериальной терапии у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2002. – 40 с.
6. Лаптева Е. Н., Рошкин В. И., Султанов В. С. Специфическая активность полипрепарата «Ропрен» при токсическом поражении печени в эксперименте // Клинич. питание. – 2007. – № 3. – С. 28-32.
7. Макарова С. И., Вавилин В. А., Кудряшов А. В. Соответствие генотипа и фенотипа ацетилирования // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 6. – С. 37-39.
8. Николаев В. П. Поражение печени, обусловленное изониазидом, и его профилактика (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 19 с.
9. Султанов В. С., Рошкин В. И., Лаптева Е. Н. Рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности нового растительного препарата «Ропрен» при за-

болезнях гепатобилиарной системы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. – № 1-2. – С. 106-112

10. Суханов Д. С. Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом легких и гепатопротективная терапия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – СПб., 2008. – 25 с.

11. Evans D. A. P. N-acetyltransferase. // Pharm. Therap. – 1989. – 42. – P. 157-234.

12. Huang Y. S., Chern H. D., Su W. J. et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – P. 924-930.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Можокина Галина Николаевна**

НИИ фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО

«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

заведующая отделом лабораторных методов исследования.

127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Тел./факс: 8 (495) 688-41-85, 8 (495) 681-59-88.

E-mail [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

Поступила 06.03.2014