

Фармакокоррекция оксидативного стресса при печёночной недостаточности у собак

*Т.М. Ушакова, к.в.н., Е.А. Старикова, к.в.н.,
ФГБОУ ВО Донской ГАУ*

Согласно последним данным, около 80% всех внутренних незаразных болезней собак составляют патологии обмена веществ, а поскольку печень является ведущим метаболически активным органом, то она первая подвергается воздействию экзогенных и эндогенных факторов [1, 2]. При этом возникают токсико-воспалительные дегенеративные повреждения клеток паренхимы печени и снижаются функции повреждённого органа, причём ниже уровня, необходимого для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма. Всё это ведёт к развитию печёночной недостаточности [3, 4].

Установлено, что морфологической основой печёночно-клеточной недостаточности являются дистрофия печёночных клеток и цитологическая реакция мезенхимы. Основным патогенетическим аспектом печёночной недостаточности выступает перекисное окисление липидов, обусловленное несоответствием прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки, что приводит к повреждению плазматической мембраны и нарушению цитоскелета, дисфункции митохондрий, утрате внутриклеточного ионного гомеостаза, активации лизосомальных ферментов и в конечном итоге к гибели гепатоцитов. В связи с этим метаболически адекватная терапия поражений печени и гепаторенальной системы в целом должна основываться на

применении веществ, ингибирующих перекисное окисление липидов и тормозящих деструктивные изменения в клетках [5–7, 10].

Кроме того, тенденция к хронизации патологических процессов в печени, осложнения, связанные с расстройством её метаболической функции, а также вовлечением в патологический процесс компонентов гепаторенальной системы организма, не позволяют в полной мере осуществлять комплекс лечебно-профилактических мероприятий при развитии печёночной недостаточности у собак [8, 9].

Поэтому вопросы разработки метаболически адекватного алгоритма фармакокоррекции печёночной недостаточности у собак, основанного на применении комплексного гепатопротектора, ингибирующего перекисное окисление липидов и тормозящего деструктивные изменения в гепатоцитах, на фоне средств этиотропной терапии являются актуальным направлением в условиях современной ветеринарной медицины.

Цель исследования – изучить эффективность схемы фармакокоррекции оксидативного стресса при печёночной недостаточности у собак. Для реализации намеченной цели были поставлены следующие **задачи**: изучить клинический, биохимический статус у собак, больных пироплазмозом, а также данные сонографических исследований гепатобилиарной системы до и после опыта, предложить оптимальную схему комплексной фармако-

коррекции оксидативного стресса при печёночной недостаточности собак.

Материал и методы исследования. Научное исследование выполняли в лаборатории фармакологии ГНУ «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт» РАСХН, на кафедре терапии и пропедевтики ФГБОУ ВО «Донской государственной аграрный университет», производственные испытания проводились в ветеринарных клиниках ГБУ РО «Шахтинская горСББЖ» (г. Шахты) и «Вита» (г. Ростов-на-Дону).

Опыт был осуществлён в два этапа. На первом этапе были сформированы опытная и контрольная группы животных по принципу пар-аналогов. В каждой группе было по 10 собак в возрасте 5–6 лет, больных пироплазмозом с выраженным гепатопривным синдромом. Клиническое обследование животных осуществляли по общепринятым методикам, проводили отбор проб крови для исследования биохимических показателей. Кровь брали из поверхностной головной вены предплечья.

На втором этапе эксперимента животным обеих групп применяли средство этиотропной терапии – Неозидин в дозе 3,5 мг диминазена на 1 кг массы тела (1 мл 7-процентного раствора на 20 кг массы тела) внутримышечно, однократно; витамин В₁ в дозе 10,0 мг/кг массы тела, подкожно, 1 раз в 3 дня; витамин В₆ в дозе 250,0 мг/кг массы тела, подкожно, 1 раз в 3 дня; витамин В₁₂ в дозе 20,0 мг/кг массы тела, подкожно, 1 раз в 3 дня; 0,9-процентный раствор NaCl в дозе 10,0 мл/кг, внутривенно, 1 раз в день; 40-процентный раствор глюкозы в дозе 0,5 мл/кг, внутривенно, 1 раз в день; полиглюкин в дозе 10,0 мл/кг, внутривенно, 1 раз в день; аскорбиновая кислота, 5%, в дозе 10,0 мл/кг, внутривенно, 1 раз в день. В случае развития симптомов холестаза животным назначали аллохол внутрь по 0,6 г 2–3 раза в день. Фармакокоррекция гепатопривного синдрома при пироплазмозе у собак осуществлялась на фоне диетотерапии лечебным рационом Hill'sTM PrescriptionDietTM Caninel/dTM в течение 30 дней.

Животным опытной группы назначали Гепавитол внутрь в дозе 0,5 мл на 1 кг массы тела, в течение 30 дней; S-аденозилметионин (Double-Strength SAM-e) в дозе 400,0 мг на животное, внутрь, 1 раз в день, в течение 30 дней; альфа-липоевую кислоту в дозе 600,0 мг на животное, внутрь, 1 раз в день, в течение 30 дней; лецитин в дозе 1200,0 мг на животное, внутрь, 3 раза в день, в течение 30 дней.

Собаки контрольной группы получали Гепатовет в дозе 4,0 мл на животное, внутрь, 2 раза в день, в течение 30 дней.

На 15-й и 30-й день фармакокоррекции печёночной недостаточности у собак осуществляли отбор проб крови. Биохимические исследования осуществляли на биохимическом анализаторе IDEXX VetlabstationVetTest 8008. Уровень белковых фракций определяли нефелометрическим методом.

Дополнительно проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате Mindray UMT-150.

Результаты исследования. В результате проведённого клинического обследования больных собак обеих групп были установлены признаки общего угнетения, анорексия, слабость конечностей и шаткая походка, быстрая утомляемость. У животных отмечалось повышение температуры тела, наблюдалась тахикардия, одышка. На 3–4-е сут. заболевания у 29% собак регистрировалась иктеричность слизистых оболочек ротовой полости и конъюнктивы. Также были выявлены признаки саливации, рвоты, реже диареи, что было обусловлено снижением детоксикационной функции печени, нарастанием признаков интоксикации и дегидратации. При осуществлении ультрасонографических исследований гепатобилиарной системы у больных животных наблюдались диффузные изменения и снижение эхогенности паренхимы, усиление сосудистого рисунка и расширение венозного компонента. При этом печень была увеличена, имела ровные контуры и закруглённые края.

Данные биохимических исследований крови свидетельствовали о нарушении белкового обмена в организме больных собак, при этом у животных опытной группы количество общего белка повысилось до $75,3 \pm 1,50$ г/л, а контрольной – до $74,9 \pm 1,70$ г/л (табл. 1). Протеинограмма характеризовалась нарушением фракционного состава белка, при этом наблюдалось существенное снижение альбуминовой фракции – на 20,7% по сравнению с показателями клинически здоровых животных, что составляло $29,50 \pm 0,82$ г/л в опытной группе и $28,90 \pm 0,76$ г/л – в контрольной, и повышение уровня глобулиновой фракции до $45,80 \pm 0,53$ и $46,00 \pm 0,50$ г/л соответственно. Такой характер изменений фракционного состава белка был обусловлен интенсификацией иммунобиологической реактивности организма собак, больных пироплазмозом.

О вовлечении в патологический процесс гепаторенальной системы свидетельствовало увеличение уровня креатинина до $88,76 \pm 3,90$ ммоль/л в крови собак опытной группы и до $90,64 \pm 3,15$ ммоль/л – контрольной, наряду с незначительным изменением показателя хлоридов в крови ($108,63 \pm 4,90$ и $110,02 \pm 5,12$ ммоль/л соответственно).

Показатель мочевины находился в пределах референсных значений и составлял $5,45 \pm 0,81$ ммоль/л в крови животных опытной группы и $6,34 \pm 0,98$ ммоль/л – контрольной, что подтверждало отсутствие выраженного нарушения детоксикационной функции почек у больных животных.

У собак отмечалось значительное отклонение процессов гликогенеза, что сопровождалось снижением уровня глюкозы на 50,75 и 45,18% по сравнению с клинически здоровыми животными, и равнялось $2,30 \pm 0,72$ и $2,56 \pm 0,63$ ммоль/л соответственно по группам (табл. 1). Эти изменения

1. Биохимические показатели крови у собак с признаками печёночной недостаточности ($X \pm Sx$)

Показатель	Группа		Клинически здоровые
	опытная	контрольная	
Белок общий, г/л	75,3±1,50*	74,9±1,70*	68,6±0,59
Альбумины, г/л	29,50±0,82	28,90±0,76	37,20±0,51
Глобулины, г/л	45,80±0,53*	46,00±0,50*	31,40±0,60
Мочевина, ммоль/л	5,45±0,81	6,34±0,98	4,53±1,67
Глюкоза, ммоль/л	2,30±0,72*	2,56±0,63*	4,67±0,25
Холестерин, ммоль/л	7,38±1,03	7,21±0,87	3,29±0,13
АЛТ, мкмоль/л	0,97±0,10*	0,98±0,09*	0,55±0,05
АСТ, мкмоль/л	0,48±0,03*	0,49±0,02*	0,12±0,05
Щелочная фосфатаза, Ед/л	128,16±5,05**	130,85±4,98**	21,97±0,73
ЛДГ, мкмоль/л	1,95±0,09**	1,93±0,08**	0,73±0,08
Амилаза, Ед/л	864,60±10,18*	895,35±12,04*	423,1±19,8
Билирубин общий, мкмоль/л	18,10±1,73**	17,59±1,56**	2,38±0,21
Билирубин прямой, мкмоль/л	7,12±0,65**	6,95±0,50**	0,27±0,09
Креатинин, ммоль/л	88,76±3,90**	90,64±3,15**	24,12±1,12
Хлориды, ммоль/л	108,63±4,90	110,02±5,12	106,0±10,1

Примечание: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001

можно рассматривать как следствие развития анорексии и поражения паренхимы печени у собак при пироплазмозе.

Поскольку пироплазмоз собак сопровождается высоким уровнем перекисного окисления липидов, что ведёт к деструктивным изменениям в органе, повышению проницаемости плазматических мембран гепатоцитов и напряжённости обменных процессов, то это отражается на уровне основных трансаминаз крови, которые выступают индикатором степени повреждения печёночной паренхимы и продолжительности течения патологического процесса. Каталитическая активность ферментов сыворотки крови у больных животных обеих групп характеризовалась повышением уровня АЛТ до $0,97 \pm 0,10$ мкмоль/л в опытной группе и до $0,98 \pm 0,09$ мкмоль/л – в контрольной, АСТ – до $0,48 \pm 0,03$ и $0,49 \pm 0,02$ мкмоль/л, ЛДГ – до $1,95 \pm 0,09$ и $1,93 \pm 0,08$ мкмоль/л соответственно.

Выраженных холестатических отклонений у больных животных не наблюдалось. Так, показатель щелочной фосфатазы незначительно превышал референсные значения ($128,16 \pm 5,05$ и $130,85 \pm 4,98$ Ед/л), а холестерина – $7,38 \pm 1,03$ ммоль/л – в опытной группе и $7,21 \pm 0,87$ ммоль/л – в контрольной.

Пигментный обмен у собак, больных пироплазмозом, характеризовался увеличением содержания общего ($18,10 \pm 1,73$ и $17,59 \pm 1,56$ мкмоль/л) и прямого билирубина ($7,12 \pm 0,65$ и $6,95 \pm 0,50$ мкмоль/л), что было вызвано массовым распадом эритроцитов и высвобождением гемоглобина, распадающегося в печени до билирубина.

На 15-й день фармакокоррекции у собак обеих групп наблюдалась положительная динамика биохимических показателей крови. Отмечалось достоверное снижение белка ($68,30 \pm 1,3$ и $70,20 \pm 1,5$ г/л) и постепенная оптимизация его фракционного состава (альбумины – $30,50 \pm 1,0$ и $32,10 \pm 1,1$ г/л; глобулины – $37,80 \pm 0,3$ и $38,10 \pm 0,4$

г/л), что отражает снижение биосинтеза глобулинов в клеточных элементах системы макрофагов (табл. 2). Также была выявлена нормализация уровня глюкозы ($4,00 \pm 0,2$ и $3,80 \pm 0,5$ ммоль/л) и холестерина ($5,8 \pm 1,2$ и $6,3 \pm 0,7$ ммоль/л). Выраженных изменений каталитической активности сыворотки крови у собак контрольной группы не наблюдалось, что было обусловлено неполной оптимизацией детоксикационных и репаративных процессов у больных животных. У собак опытной группы уровень основных трансфераз характеризовался снижением АЛТ на 63,91% ($0,35 \pm 0,05$ мкмоль/л), АСТ – на 39,58% ($0,29 \pm 0,02$ мкмоль/л), щелочной фосфатазы – на 19,64% ($102,98 \pm 6,5$ Ед/л) и ЛДГ – на 33,84% ($1,29 \pm 0,04$ мкмоль/л).

Уровень пигментного обмена характеризовался снижением концентрации прямого билирубина у животных обеих групп ($10,58 \pm 0,10$ и $14,62 \pm 0,14$ мкмоль/л), изменения общего билирубина были достоверны только у животных опытной группы и равнялись $5,07 \pm 0,2$ мкмоль/л.

На 30-й день эксперимента у собак обеих групп отмечалась нормализация обменных процессов. Так, содержание общего белка крови снизилось до $64,90 \pm 0,8$ г/л в опытной и $66,20 \pm 1,1$ г/л – в контрольной (табл. 2), оптимизировался фракционный состав (альбумины – $31,200,6$ и $31,60 \pm 0,7$ г/л; глобулины – $33,70 \pm 0,5$ и $34,60 \pm 0,8$ г/л), а уровень глюкозы повысился до $4,60 \pm 0,5$ ммоль/л в крови животных опытной группы, у собак контрольной группы достоверных изменений этого показателя не наблюдалось.

После завершения эксперимента у животных обеих групп отмечалась нормализация каталитической активности сыворотки крови, при этом наблюдалось достоверное снижение уровня АЛТ ($0,21 \pm 0,02$ и $0,55 \pm 0,01$ мкмоль/л,) и АСТ ($0,11 \pm 0,02$ и $0,26 \pm 0,02$ мкмоль/л), щелочной фосфатазы ($40,8 \pm 1,02$ и $66,24 \pm 0,98$ Ед/л) и ЛДГ ($0,55 \pm 0,02$ и $0,82 \pm 0,01$ мкмоль/л). Но в сыворотке

2. Динамика биохимических показателей крови у собак при фармакокоррекции оксидативного стресса при печёночной недостаточности

Показатель	Группа			
	опытная		контрольная	
	на 15-й день	на 30-й день	на 15-й день	на 30-й день
Белок общий, г/л	68,30±1,3	64,90±0,8*	70,20±1,5	66,20±1,1*
Альбумины, г/л	30,50±1,0*	31,20±0,6*	32,10±1,1	31,60±0,7*
Глобулины, г/л	37,80±0,3	33,70±0,5*	38,10±0,4	34,60±0,8*
Мочевина, ммоль/л	5,00±1,3	4,90±1,5	5,70±1,2	5,10±1,0
Глюкоза, ммоль/л	4,00±0,2	4,60±0,5*	3,80±0,5	4,20±0,8
Холестерин, ммоль/л	5,70±1,2	5,30±0,9	6,30±0,7	5,80±0,5*
АЛТ, мкмоль/л	0,35±0,05*	0,21±0,02*	0,79±0,04*	0,55±0,01*
АСТ, мкмоль/л	0,29±0,02*	0,11±0,02*	0,35±0,01*	0,26±0,02*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	102,98±6,5*	40,8±1,02**	124,50±8,2*	66,24±0,98**
ЛДГ, мкмоль/л	1,29±0,04*	0,55±0,02*	1,42±0,05*	0,82±0,01*
Билирубин общий, мкмоль/л	10,58±0,10*	4,87±0,60**	14,62±0,14	7,04±0,4**
Билирубин прямой, мкмоль/л	5,07±0,2	1,78±0,5**	6,39±0,5	2,48±0,7
Креатинин, мкмоль/л	58,93±1,90	48,70±1,1	63,09±1,89	55,38±1,52
Хлориды, ммоль/л	113,1±2,8	108,9±1,9	116,6±3,1	112,2±2,6

Примечание: * P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001

крови собак контрольной группы динамика этих изменений была менее выражена, чем у собак опытной группы. Так, достоверная разница составляла 60,81% (АЛТ), 57,69% (АСТ), 38,4% (ЩФ) и 32,92% (ЛДГ), что было обусловлено стабилизацией обменных процессов в организме и нормализацией морфофункциональных аспектов печени. Степень этих изменений у животных контрольной группы свидетельствовала о неполном восстановлении функциональной активности гепаторенальной системы.

Достоверных изменений уровня мочевины и холестерина в крови собак обеих групп не наблюдалось.

Пигментный обмен у животных обеих групп характеризовался снижением уровня общего билирубина до 4,87±0,60 мкмоль/л в крови животных опытной и до 7,04±0,4 мкмоль/л – контрольной групп, а значение прямого билирубина у собак опытной группы составляло 1,78±0,5 мкмоль/л, тогда как у собак контрольной группы эти изменения были не достоверны (табл. 2).

Динамика клинического статуса собак опытной группы характеризовалась улучшением состояния начиная с четвёртых суток фармакокоррекции, а в контрольной группе этот процесс занял больший промежуток времени и отмечался только с шестых суток терапии.

На 10-е сутки эксперимента у животных обеих групп наблюдалась нормализация аппетита, признаки рвоты и диареи отсутствовали, собаки были активны. У животных опытной группы и 7 собак контрольной непигментированные видимые участки кожи и слизистых оболочек были бледно-розового цвета, а у 3 собак контрольной группы были выявлены признаки иктеричности слизистых оболочек, что свидетельствовало о сохраняющемся холестазае печени, который отмечался и на 30-е сутки эксперимента у данных животных.

После курса фармакокоррекции у животных опытной группы наблюдалось выздоровление в 100% случаев, а у животных контрольной группы оптимизация клинических показателей и биохимического статуса была выявлена только у 7 собак, что составляло 70%. Эти изменения были обусловлены более выраженным гепатопротекторным эффектом предложенной нами схемы фармакокоррекции оксидативного стресса у собак, больных пироплазмозом, с использованием Гепавитола, S-аденозилметионина, лецитина и альфа-липоевой кислоты на фоне средств этиотропной и диетотерапии.

По завершении эксперимента ультразвуковая картина печени у собак опытной группы и 7 животных контрольной характеризовалась наличием мелких, неинтенсивных, относительно далеко расположенных друг от друга эхосигналов с наличием эхонегативных пространств. Печень была нормальных размеров, эластичная, с ровным и чётким контуром, звукопроводимость её была полностью сохранена. Желчный пузырь просматривался в виде эхонегативного образования овальной формы, отделённого от окружающей ткани чёткой эхопозитивной линией.

В ультрасонограмме 3 собак контрольной группы наблюдалось снижение эхогенности паренхимы печени, неоднородность её структуры, увеличение контура, расширение внутривнутрипечёночных протоков, что было обусловлено более низким терапевтическим эффектом гепатовита. Следовательно, применение Гепавитола, S-аденозилметионина, лецитина и альфа-липоевой кислоты на фоне средств этиотропной и диетотерапии в комплексной схеме фармакокоррекции оксидативного стресса у собак при печёночной недостаточности способствовало более выраженному терапевтическому эффекту.

Выводы. Применение препарата Гепавитол в комплексе с S-аденозилметионином, лецитином и

альфа-липоевой кислотой и средствами патогенетической терапии на фоне этиотропных препаратов и средств диетотерапии оказывает более выраженный репаративный эффект, который проявляется снижением уровня общего белка на 13,81%, повышением содержания глюкозы до $4,60 \pm 0,5$ ммоль/л, снижением уровня общего билирубина на 73,09% и основных трансаминаз печени (АЛТ – $0,21 \pm 0,02$ мкмоль/л; АСТ – $0,11 \pm 0,02$ мкмоль/л; щелочная фосфатаза – $40,8 \pm 1,02$ Ед/л). Кроме того, применение разработанной схемы фармакокоррекции обеспечивает более высокую терапевтическую эффективность за счёт улучшения клинического статуса у собак опытной группы, а также положительную динамику лабораторных показателей и данных ультрасонографических исследований, в связи с чем наблюдалось полное выздоровление животных на 30-е сутки фармакокоррекции.

Таким образом, предлагаемая нами схема фармакокоррекции оксидативного стресса у собак при печёночной недостаточности с использованием Гепавитола и S-аденозилметионина, лецитина и альфа-липоевой кислоты даёт более выраженный терапевтический эффект за счёт нормализации протеинсинтетической, пигментообразовательной

и детоксикационной функций печени, а также снижения гепатопривного синдрома вследствие оптимизации уровня основных трансфераз.

Литература

1. Байматов В.Н. Морфофункциональная диагностика заболеваний печени у животных // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии. Уфа, 2000. С. 23–25.
2. Бруслик В.Г., Сперанский М.Д. Комплексное лечение печёночной недостаточности при заболевании печени // Материалы VII съезда гастроэнтерологов. СПб.: Медицина, 1990. С. 34.
3. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М., 2002. 432 с.
4. Карпенко Л.Ю., Тиханин В.В. Функции и биохимические аспекты роли печени в организме собак в норме и при патологии // Тезисы 6-й междунар. конф. по проблемам ветеринарной медицины мелких домашних животных. М., 1998. С. 50–55.
5. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов // Информационный сервер ФАРМидекс: сб. для практикующих врачей. 2005. Вып. 2: Гепатология. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pharmidex.ru/practic/hepat.htm/>.
6. Подьмов С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1993. С. 97–98.
7. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии // Гепатология. 2003. № 3. С. 7–13.
8. Старикова Е.А. Фармако-токсикологическая оценка препарата гепавитол: дисс. ... канд. вет. наук. Краснодар, 2013. 155 с.
9. Чижов В.А., Данилов Е.П., Дикур И.И. Инфекционный гепатит // Болезни собак. М.: Агропромиздат, 1990. С. 282–291.
10. Benedetti E. Intraspleno hepatocyte allotransplantation in damnation dogs with and without cyclosporine immunosuppression / E. Benedetti, J.P. Kirby, M. Asolati // Transplantation. 1997. Vol. 63. № 9. P. 206–209.