

5.1.1. Топи в размере 0,5% стоимости неисполненной части обязательства за каждый день просрочки, но не более 10% стоимости на означенные УСЛУГ - в случае просрочки оказания УСЛУГ;

5.1.2. Стоимость не оказанных УСЛУГ - в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения УСЛУГ (или их части), которые не могут быть исполнены или надлежащим образом исполнены в предоставленный Заказчиком срок;

5.2. В случае нарушения условий Договора, Заказчик выплачивает Исполнителю:

5.2.1. полную стоимость соответствующей УСЛУГИ - в случае неисполнения и неисполнения (в течение 2-х суток до окончания срока Договора) отказа от УСЛУГ;

5. ШОС-НАКОП

6.1. Стороны освобождаются от ответственности за частичное или полное неисполнение обязательства по Договору, если это неисполнение явилось следствием форс-мажора. К форс-мажору относятся не зависящие от воли и действий Сторон чрезвычайные, непредвиденные, непредотвратимые, исключительные разнородные причины природного характера или социально-экономического характера;

6.2. При отсутствии специального извещения в наступлении форс-мажора, виновная Сторона обязана возместить другой Стороне убытки, причиненные неисполнением обязательств;

6.3. Наступлением форс-мажора влечет увеличение срока исполнения Договора на период его действия;

7. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

7.1. Стороны прилагают все усилия для дружеского урегулирования всех споров, возникающих из Договора или в связи с ним или же в связи с его исполнением;

7.2. Любые разногласия, которые не могут быть урегулированы дружеским образом, могут передаваться любой из Сторон в Ташкентском неарбитражном районном суде РТг. - Ташкент;

8. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ

8.1. В случае, не предусмотренном Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Республики Узбекистан;

8.2. Договор вступает в силу с момента заключения и действует до полного исполнения обязательств по Договору;

8.3. Любые изменения или дополнения к Договору действительны лишь в письменной форме и подписаны уполномоченными представителями Сторон;

8.4. Договор составлен в 2-х идентичных экземплярах по одному для каждой из Сторон, оба экземпляра имеют одинаковую юридическую силу;

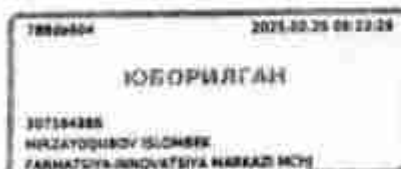
2. Топонимари юридик манзиллари ва реканзатлари

Ижрочи

Номи: "FARMATSIYA-INNOVATSIYA MARKAZI" MCHJ
 Манзил: ГОРОД ТАШКЕНТ ЮНУСАБАДСКИЙ РАЙОН 19-
 НАУZE, 46-UY,
 Телефон: 998983130401
 Факс:
 СТИР: 307394886
 ОКЭД: 71200
 X/P: 20208000505276332001
 Банк: АНДИЖОН Ш., ЧЕТ ЭЛ КАПИТАЛИ
 ИШТИРОКИДАГИ "НАМКОРБАНК" АТ БАНКИНИНГ
 БОШ ОФИСИ
 МФО: 00083

Буюртмачи

Номи: "ALFRAGANUS UNIVERSITY" MCHJ
 Манзил: Тикланкиш МФЙ, Юкори қораканлиш кучаси,
 2а-уй
 Телефон:
 Факс:
 СТИР: 309738309
 ОКЭД: 85420
 X/P: 20208000505351165001
 Банк: ТОШКЕНТ Ш., "ИПОТЕКА-БАНК" АТИБ
 ЮНУСОБОД ФИЛИАЛИ
 МФО: 00837



Хужжыт IDcm (Dtdex.uz): 11E9F330432D264ABD991E0000000075
Хужжыт IDcm (Rumming.uz): 67bd45c081299cb67ce4b3e4
Электрон хужжат идентификация



На предоставление услуг Шартнома №НИЦ-15

г. Ташкент
(шартнома турани номи)

30.01.2023
(шартнома турани сани)
31.12.2023
(шартнома иш вақтига яна қалади)

"FARMATSIYA-INNOVATSIYA MARKAZI" MCJ (Бундан буён - "Заказчик" деб аталади) номидан ҳарajat қилувчи директор НИЗЗАТУЛЛОВ ИБРАХИМ АБДУРАHМОН О'ЎЎЛИ Бир томондан, ва "ALFABETUS UNIVERSITY" MCJ (Бундан буён - "Биритмени" деб аталади) номидан ҳарajat қилувчи директор ТУЛДАШЕВ УХАББ САБИРОВИЧ, иккинчи томондан, бергалади "Тарифлар", асосда иш "Тариф" деб аталувалар маъруз шартномани қўйбаладилар шаклда тузалади:

1. 1. 1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА. 1.1. ЗАКАЗЧИК поручает, а ИСПОЛНИТЕЛЬ принимает на себя обязанность производить услуги (далее - УСЛУГИ) в области научных исследований и разработок лекарственных средств и изделий медицинского назначения. 1.2. В услуги входит:

Услуги шартномани Банкан, Мақса тўғриси ва қабул қилади ва ишари қўйбалади шартлар асосда тоқарларни (иқтисодиётни) ақшади бергалади:

№	Маълумот вақт (контентлар)	Телли (контентлар) Илм, электрон-мелли сатилли арбани идентификация код ва номи	Телли/иқтисодиёт шартлар вақт	Билан бергала	Мақсудлар	Мадр	Шартлар бергала қиймати	НДС		Шартлар бергала НДС Билан
								ставка	сумма	
1	Заказчик поручает исполнителю разработку и производство лекарственных средств и изделий медицинского назначения "Тарифы" на услуги.	20000000000000000000 - Илм, телли вақт вақтлар ақшади код ва номи		иқтисодиёт (иқтисодиёт)	1.200000	3 476 371.43	3 476 371.43	12 %	331 428.57	3 807 800.00
Илм							3 476 371.43		331 428.57	3 807 800.00

Шартномани турани мақсудлар 1% иқтисодиёт сум 00 телли (сумма (Шартлар Билан), (3 000 000.00))

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН.

2.1. ЗАКАЗЧИК имеет право:

2.1.1. требовать от ИСПОЛНИТЕЛЯ выполнения обязательств по оказанию УСЛУГ в полном объеме и/или в разумные сроки;
2.1.2. требовать от ИСПОЛНИТЕЛЯ возмещения стоимости УСЛУГ в случае неисполнения обязательств по их оказанию, кроме случаев, когда это произошло вследствие форс-мажора.

2.2. ЗАКАЗЧИК обязуется:

2.2.1. своевременно вносить оплату УСЛУГ;
2.2.2. в случае корректировки оценочной стоимости, произвести доплату УСЛУГ;
2.2.3. своевременно предоставлять необходимому техническому документу и информации, а также образцы сырья и вспомогательных компонентов в количестве достаточном для оказания УСЛУГ;
2.2.4. в случае необходимости предоставлять дополнительную информацию, необходимую для осуществления УСЛУГ в рамках ДОГОВОРА.

2.3. ИСПОЛНИТЕЛЬ имеет право:

2.3.1. в случае неисполнения ЗАКАЗЧИКОМ условий ДОГОВОРА по оплате, отказаться от оказания УСЛУГ.

2.4. ИСПОЛНИТЕЛЬ обязуется:

2.4.1. оказывать УСЛУГИ в полном объеме и сроки;
2.4.2. не раскрывать предоставленные ЗАКАЗЧИКОМ для разработки изделия и материалов и обеспечивать конфиденциальность информации;
3. ПОРЯДОК ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ, СДАЧИ И ПРИЕМА УСЛУГ.
3.1. ИСПОЛНИТЕЛЬ приступает к оказанию УСЛУГ в течение 3-х дней с момента осуществления оплаты ЗАКАЗЧИКОМ.
3.2. Качество оказываемых УСЛУГ должно соответствовать требованиям по качеству, предусмотренным законодательством РБ.
3.3. Срок оказания УСЛУГ определяется исходя из объема и специфических особенностей заказа ЗАКАЗЧИКА.
3.4. В случае возникновения негражданских обстоятельств, при оказании УСЛУГ (плохое качество или недостаточность предоставленных образцов, неточность в дополнительном оборудовании и исследованиях, недостаток информации и т.п.) возможно продление сроков, предусмотренных ДОГОВОРОМ.

3.5. По окончании предоставления УСЛУГ, ИСПОЛНИТЕЛЬ предоставляет ЗАКАЗЧИКУ заключительный отчет, а также для подписания акт выполненных работ (оказанных УСЛУГ) и счет-фактуру.

3.6. ЗАКАЗЧИК, в течение 5 (пяти) календарных дней с момента получения, должен подписать акт и счет-фактуру, либо представить ИСПОЛНИТЕЛЮ мотивированный отказ от принятия УСЛУГ.

4. СТОИМОСТЬ УСЛУГ И ПОРЯДОК РАСЧЕТОВ

4.1. Расчеты между ИСПОЛНИТЕЛЕМ и ЗАКАЗЧИКОМ за предоставленные услуги осуществляются в безналичном порядке путем перечисления на счет ИСПОЛНИТЕЛЯ 100% предоплаты в течение 3-х банковских дней с момента подписания ДОГОВОРА.

4.2. Стоимость услуг - согласно 1.2 пункта

4.3. НДС ЗАКАЗЧИКОМ ИСПОЛНИТЕЛЮ выплачивается в размере 12%.

4.4. В случае, если в процессе оказания УСЛУГ возникает необходимость проведения дополнительных УСЛУГ, не предусмотренных ДОГОВОРОМ, ИСПОЛНИТЕЛЬ выставляет счет на дополнительные УСЛУГИ, которые оплачиваются ЗАКАЗЧИКОМ в течение 5 дней с момента выставления счета. ИСПОЛНИТЕЛЬ приступает к выполнению дополнительных УСЛУГ в течение 3-х дней с момента осуществления оплаты ЗАКАЗЧИКОМ, а также предоставляет все необходимые материалы, документацию и образцы для предоставления дополнительных услуг.

5. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

5.1. В случае неисполнения условий ДОГОВОРА, ИСПОЛНИТЕЛЬ выплачивает ЗАКАЗЧИКУ:



«УТВЕРЖДАЮ»

И.О. директора ООО "FARMATSIYA-

MARKAZI"

Мирзаёкубов И.А.

«26» 03 2025г.

ОТЧЕТ

о проведении литературного обзора и анализа исследований по теме
Экспериментальные модели цирроза печени

Ташкент 2025

Подписи:

Зав кафедры фармакологи, д.м.н., доцент

Руководитель НИО, с.н.с.:

Фармаколог, Phd:

Руководитель СОК:

Зав. кафедры «Медицина»

Университета Альфраганус, доцент

Ст. преподаватель кафедры «Медицина»
Университета Альфраганус, PhD

Ст. преподаватель кафедры «Медицина»
Университета Альфраганус, PhD

Ст. преподаватель кафедры «Медицина»
Университета Альфраганус, PhD

Саидов С.А.

Мирсултанов Ж.А.

Мавланов Ш.Р.

Гофурова Л.Г.

Мухамеджанов А.Х.

Исаева Н.З.

Уринов А.М.

Бабажанова У.Т.

Возрастающая химическая нагрузка приводит к росту неинфекционной заболеваемости и преждевременной смертности населения, как работающего, так и проживающего в неблагоприятных экологических условиях. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в мире более 2 миллиардов человек страдают различными заболеваниями печени. Акриламид (2-пропенамид) – амид акриловой кислоты является мономером, применяемым в производстве полимеров – полиакриламидов. Акриламид растворим в воде, этаноле, ацетоне, мало растворим в бензоле. Акриламид токсичен, он поражает нервную систему, печень и почки, раздражает слизистые оболочки [2,4]. Средняя смертельная доза при внутрижелудочном поступлении для крыс составляет 149 мг/кг массы тела.

Акриламид может образовываться в жареных или запечённых продуктах при температурах выше 180°C. Проведенные исследования обнаружили акриламид в черных оливках, сушеных сливах, арахисе, жареном картофеле, кофе и других продуктах питания. Известно, что всасывание акриламида происходит через кожные покровы, дыхательную и пищеварительную системы. После перорального поступления в организм крыс акриламид был обнаружен в разных тканях. Наибольшее количество этого соединения было обнаружено в мышцах (48 %), коже (15 %), крови (12 %) и печени (7 %), менее 1 % акриламида находилось в головном и спинном мозге [1, 3].

Повышение устойчивости организма к гипоксии при воздействии экстремальных факторов внешней среды с помощью фармакологических средств является актуальной задачей. Исследованиями установлено, что применение производных 6-метилурацила является одним из эффективных способов защиты организма при гипоксии. При изучении свойств пиримидинов неоднократно предпринимались попытки использовать их в качестве гепатопротекторов. Экспериментальные данные свидетельствуют, что оксиметилурацил (ОМУ) и его производные обладают гепатопротекторными свойствами при воздействии на организм промышленных токсикантов. Это подтверждается результатами биохимических, морфологических, гистохимических и генетических исследований. В основе фармакологических эффектов производных 6-метилурацила (в том числе ОМУ) лежат два первичных механизма: ингибирование свободно-радикального окисления и прямое защитное действие на биологические мембраны. В то же время фактором, сдерживающим применение пиримидинов при патологиях, сопровождающихся развитием гипоксии, является их слабое влияние на процессы образования энергии в клетке. Поскольку гипоксические состояния сопутствуют практически любой патологии, в том числе индуцированной производственными токсикантами, современные исследователи сосредоточились на разработках веществ, облегчающих реакцию организма на гипоксию или предотвращающих ее развитие [2,3].

Печень – жизненно важный орган, постоянно подвергающийся значительным нагрузкам, в т. ч. токсических ксенобиотиков – алкоголя, лекарственных средств (ЛС), плохо-усвояемых синтетических жиров и т. п. Лечение и реабилитация пациентов с лекарственными поражениями печени (ЛПП) большая проблема для здравоохранения разных стран. По данным глобальной базы данных о зарегистрированных неблагоприятных осложнениях при приеме лекарств (VigiBase, <https://who-umc.org/vigibase/>) на 2022 г. гепатотоксичность является самым распространенным побочным эффектом при приеме лекарственных средств, а парацетамол (ацетаминофен), при этом, занимает лидирующую позицию по частоте случаев поражения печени (LiverTox® (<http://livertox.nlm.nih.gov>)). Высокие дозы парацетамола приводят к частым предсказуемым реакциям, связанным с фармакологической активностью ЛС (т. е. относятся к максимальному варианту «Тип А» нежелательных эффектов по классификации лекарственных поражений печени). Токсическое действие ксенобиотиков усугубляется на фоне микронутриентных дефицитов (витаминов, холина, омега-3 ПНЖК и др.). Часто встречаются случаи токсического поражения печени лекарственными препаратами. Например, парацетамол широко используется при лечении самых различных заболеваний и относится к фармакологическим агентам, которые наиболее часто вызывают ЛПП. Препараты на основе парацетамола, как правило, относятся к группе безрецептурных препаратов, что увеличивает риск самолечения и превышения рекомендуемой дозы. Нередки и алкогольные заболевания печени (алкогольный гепатит, стеатоз и цирроз). Комплексная терапия лекарственного или алкогольного гепатита требует использования безопасных многофункциональных гепатопротекторов. Гидролизаты плаценты человека (ГПЧ) с высокой степенью фармацевтической стандартизации представляют собой одно из наиболее перспективных направлений гепатопротекции. Например, ГПЧ «Лаеннек» представляет собой мультикомпонентный высокоочищенный препарат на основе гидролизата плаценты человека и содержащий полифункциональные пептидные фрагменты с противовоспалительным и регенераторным действием, витамины (В1, В2, РР, В12, С), аминокислоты (например, цистеин), различные макро- и микроэлементы (серу, кобальт, цинк, селен и др.), проявляющие гепатопротекторные эффекты [3,4,5].

Лекарственно-индуцированная болезнь печени (ЛБП) – это клинко-патологическая форма поражения печени, которая развивается на фоне приема лекарственных препаратов. Лекарственная патология печени занимает 3-е место после вирусных и алкогольных поражений печени. Ежегодная частота гепатотоксичности колеблется от 1,27 до 40,6 случаев на 100 000 пациентов. Причем их количество выросло в 30 раз за последние 10-15 лет в основном, по-

видимому, за счет введения в клиническую практику новых лекарственных средств (ЛС) и роста агрессивности лечения. Гепатотоксичность является и главной причиной постмаркетингового отзыва ЛС. В настоящее время известно около 1200 ЛС практически всех фармакологических классов, способных вызвать лекарственное поражение печени (ЛПП), при этом частота поражения печени для каждого из препаратов варьирует от 1:1000 до 1:100 000. Частота госпитализаций по поводу тех или иных проявлений гепатотоксичности составляет 1,9-6,2% (до 20% по данным некоторых центров), а частота фатальных исходов при ЛПП достигает 7,4-11,9%. Вместе с тем истинное количество больных ЛПП остается неуточненным по разным причинам. Так, например, по данным американских исследователей, побочные эффекты ЛС выступают в роли причинного фактора желтухи у 2-5 % стационарных больных, обуславливают 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной (острой) печеночной недостаточности (ОПН). В России острые ЛПП выявляются среди 2,7 % госпитализированных больных. Чаще всего ЛПП связаны с противотуберкулезными, антибактериальными препаратами, анальгетиками, гормональными, цитостатическими, гипотензивными и антиаритмическими средствами. В последние годы частота ЛПП существенно увеличилась, что связано с множеством ЛС, отпускаемых в аптечной сети без рецепта, а также с отсутствием достаточной информации об их возможном побочном действии. Доказано, что при одновременном приеме 5-10 ЛС вероятность развития побочных эффектов составляет около 10 %. ЛПП является одной из основных причин ОПН в большинстве развитых стран мира [3, 6, 7].

Метаболические нарушения в печени развиваются при отравлениях различной этиологии. Первым фактором, оказывающим неблагоприятное действие на печень, является мембраноповреждающий эффект, опосредованный действием свободных радикалов и перекисным окислением липидов (ПОЛ) *1, 2+. Накопление оксидантов приводит к истощению ферментов антиоксидантной системы, вследствие чего происходит повреждение мембраны с последующим развитием цитолиза, который приводит к последующему некробиозу. Тетрахлорметан (ТХМ) является классическим токсикантом для моделирования острого токсического гепатита. Даже кратковременное действие токсичных доз ТХМ вызывает нарушение основных функций печени. Нарушение структурных компонентов печени и ее функциональное состояние коррелирует с дозой поступившего вещества. При микроскопическом исследовании обнаруживается цитолиз гепатоцитов, инфильтрация лейкоцитами и холестаз. Действие известных и широкоприменяемых лекарственных препаратов направлено обычно на восстановление структуры мембраны или антиоксидантную защиту. В современной гастроэнтерологической практике применяются адеметионин и

этилметилгидроксипиридина сукцинат, обладающие гепатопротекторными, антиоксидантными, детоксикационными и мембранопротекторными свойствами. Способность оксиметилурацила (ОМУ) оказывать защитное действие на гепатоциты показана в ряде предыдущих исследований. Гепатопротекторный эффект ОМУ опосредован ингибированием процессов ПОЛ, активацией репаративных процессов, антикатаболическими эффектами [4, 8, 9].

Для моделирования фиброза/цирроза печени в эксперименте чаще используют хорошо изученные токсические вещества: четыреххлористый углерод, нитрозамины, парацетамол, этанол, тиоацетамид и ряд других. Тетрахлорметан (CCl_4) используют для моделирования острых и хронических повреждений печени у животных, вводя его подкожно, внутривентриально, внутривентрикулярно или в виде ингаляций. Повреждающее действие оказывают метаболиты CCl_4 : трихлорметил и трихлорметилпероксид, которые являются нестабильными радикалами, реагирующими с полиненасыщенными жирными кислотами, аминокислотами, белками, нуклеиновыми кислотами и ДНК. Эти взаимодействия вызывают инактивацию белков, повреждения ДНК, активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и канцерогенез. Продукты ПОЛ вызывают дальнейшую деструкцию печени и могут быть индукторами некроза, фиброза, цирроза, а также гепатоцеллюлярной карциномы. Острая интоксикация CCl_4 в высоких дозах вызывает гепатоцеллюлярный некроз с фатальной печеночной недостаточностью. Часто используется модель с внутривентрикулярным введением масляного 40% раствора CCl_4 в дозе 2 мл/кг 2 раза в неделю, на протяжении 19 недель, причем основной источник питья — 5-10% этанол. Показано, что у молодых самцов цирроз формируется на 3 недели раньше, чем у самок, и старые крысы непригодны для моделирования. В печени крыс наблюдается преимущественно мостовидный фиброз, очаговый слабовыраженный интерстициальный гепатит на фоне сформированного постнекротического мультилобулярного цирроза, диффузная жировая дистрофия, а также снижается активность сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, концентрации гликогена, липофусцина и липидов. Масляный 66% раствор CCl_4 в дозе 3 мл/кг, вводимый подкожно 4 раза в неделю в течение 6 месяцев, вызывал микронодулярный монолобулярный цирроз портального типа. Указывают на разную чувствительность животных к CCl_4 , отмечают также разную выраженность изменений в органе, возникновение воспаления в месте инъекции и высокую смертность. Сведения об использовании алкоголя как отдельного токсического агента для моделирования фиброза/цирроза печени у животных малочисленны и добиться возникновения цирроза таким способом практически невозможно. Токсико-алиментарная модель цирроза печени основана на введении масляного 50% раствора CCl_4 в дозе 0,5 мл на 1 кг массы тела 2 раза в неделю в комбинации

с водным раствором тиацетамида (ТАА), который вводят в дозе 100 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 8 недель. В рацион крыс ежедневно вносят 5 г свиного жира. Основной источник питья – 5% этанол. У животных отмечали дистрофию гепатоцитов и фиброз стромы. Модель весьма воспроизводима и относительно недлительна [6,9,10,11].

В декабре 2019 года в Ухане, провинция Хубэй, Китай, началась вспышка новой коронавирусной болезни, которая быстро распространилась на другие области и страны. Пандемия, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), которому в дальнейшем Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила официальное название COVID-19 («CoronaVirusDisease 2019»), превратилась в глобальную угрозу здоровью людей и представляет собой чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения. Как правило, начальные проявления COVID-19 представлены главным образом лихорадкой, кашлем и одышкой, и у ряда пациентов возможно прогрессирование симптомов до острого респираторного дистресс-синдрома и септического шока. По мере увеличения анализируемых случаев и с расширением соответствующих исследований было обнаружено, что в дополнение к респираторным проявлениям часто присоединяются симптомы со стороны пищеварительной системы, такие как тошнота, рвота и диарея [2, 22, 26]. Кроме того, у части пациентов с COVID-19 также были изменены биохимические показатели, отражающие различную степень повреждения печени. Как правило, это было представлено в основном повышенным уровнем печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гипоальбуминемией [5, 12, 14, 20]. В этой статье рассматриваются эпидемиологические характеристики, механизмы повреждающего воздействия, а также стратегии ведения и профилактики повреждения печени у пациентов с COVID-19. [7,9,12]

С момента введения в медицинскую практику первых производных пиримидина и бензимидазола предпринимались попытки использовать их в качестве гепатопротекторов. Наше внимание привлекли два препарата, производное пиримидина – оксиметилурацил и производное бензимидазола – бемитил. Оксиметилурацил (5-гидрокси-6-метилурацил) стимулирует иммунитет, регенераторные процессы, оказывает анаболический, антикатаболический эффекты, активизирует биоэнергетические процессы, некоторые ферменты антиоксидантной защиты, подавляет альтерацию и экссудацию, регулирует процессы перекисного окисления липидов, стабилизирует мембраны клеток и органелл, усиливает активность АТФ-аз, является «ловушкой радикалов», защищает структуры от активных форм кислорода и токсичных перекисных соединений. Препарат обладает антиоксидантной активностью, стимулирует неспецифическую резистентность организма, оказывает неотропное,

кардиопротекторное, стресспротекторное, демеетгемоглобинизирующее действие [1-3]. Бемитил – 2-этилтиобензимидазола гидробромид моногидрат. В основе его фармакологического действия лежит активация синтеза РНК и белка. Препарат оказывает благоприятное действие на митохондриальное окисление, обладает антиоксидантной, противогепатотоксической активностью, повышает устойчивость организма при острых интоксикациях ФОС, проявляет также церебропротекторные свойства [8,13,14].

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) в мире повсеместно и ежегодно увеличивается [1]. Международное агентство по изучению рака GLOBOCAN в 2020 г. сообщало о наихудших показателях заболеваемости и распространенности РМЖ в 185 странах: в общей сложности зарегистрировано 2,3 млн. новых случаев (11,7%) РМЖ [2]. Статистические данные по заболеваемости РМЖ и летальности в РФ, приведенные Российским центром информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, указывают на то, что РМЖ является лидирующим среди всех злокачественных новообразований у женщин и его частота составляет 509,2 на 100 тыс. населения на 2021 г. (отмечено увеличение выявляемости РМЖ практически в 1,4 раза в сравнении с 2011 г.) [3, 4]. Его увеличение обусловлено следующими факторами: изменение образа жизни, поздний возраст вступления в брак, поздний первый ребенок, ночной график работы и гормональная заместительная терапия [5, 6]. В развивающихся странах основными причинами высокой заболеваемости РМЖ и смертности от него являются недостаточные осведомленность или знание болезни, ненадлежащие программы скрининга, задержка диагностики и нехватка медицинских учреждений [7]. Новые разработанные противоопухолевые протоколы лечения РМЖ привели к полноценному повышению эффективности терапии и увеличению выживаемости пациентов на разных стадиях онкологического процесса. Однако противоопухолевое лечение (преимущественно химиотерапевтическое (ХТЛ)) сопровождается рядом побочных эффектов, наиболее грозным из них является лекарственное поражение печени (ЛПП) [8–10]. В зарубежной же литературе введен термин «химиотерапия-ассоциированное повреждение печени» (chemotherapy-associated liver injury) [11, 12]. Связано это в первую очередь с тем, что печень играет ключевую роль в метаболизме и детоксикации многих лекарственных средств, что предрасполагает к ксенобиотическому и токсининдуцированному ее повреждению [13]. Необходимо отметить, что риск повреждения печени может быть связан и с назначением дополнительных лекарств или биологически активных добавок (БАД) для купирования побочных реакций, возникающих на фоне ХТЛ (обезболивающие, противорвотные

препараты и т.д.), а также для лечения сопутствующих соматических патологий (противосудорожные, антиаритмические препараты и т.д.) [9,15]. В связи с этим истинная распространенность ЛПП в настоящее время продолжает обсуждаться.

Повреждение печени возникает как после травмы живота, так и при других патологических состояниях в организме. Известно, что травмы печени являются серьезным осложнением в современной абдоминальной хирургии [1; 2]. При этом в процессе репаративной регенерации паренхимы печени посттравматические метаболические изменения сопровождаются появлением в сыворотке крови повышенных концентраций некоторых специфических острофазовых и фетальных белков, к числу которых относятся лактоферрин (ЛФ) [3; 4,16,17] и альфа-фетопротеин (АФП) [5]. И если ЛФ и продукт его кислотного гидролиза лактоферрицина (ЛФцин) при патологии печени имеют лейкоцитарное происхождение [6], то АФП при травме имеет строго печеночное происхождение, хотя в литературе имеются сведения о внепеченочном синтезе АФП клетками иммунной системы [7]. ЛФ – это биологически активная молекула, относящаяся к железосодержащим белкам из семейства трансферринов. ЛФ впервые обнаружили еще в 1939 году M. Sørensen и S.P.L. Sørensen в молоке человека и коровы [3; 8]. Значительно позднее установлен факт синтеза ЛФ вторичными гранулами нейтрофилов и макрофагов, что имеет первостепенное значение для антибактериальной защиты [9]. Оба варианта ЛФ синтезируются одним и тем же геном [10]. ЛФ человека представляет собой гликозилированный одноцепочечный полипептид из 710 аминокислот массой 78,2 кДа. ЛФ имеет два сайта обратимого связывания трехвалентного железа при участии карбонат-аниона формирующих единую высокостабильную структуру ЛФ. Гликозилирование ЛФ снижает его восприимчивость к протеолизу и термической денатурации [3]. В последние годы обнаружено множество новых функций ЛФ, которые связаны, как с целой макромолекулой лактоферрина, так и с ее определенными фрагментами. Так, например, при ферментативном гидролизе лактоферрина человека образуется пептид, названный лактоферрицином (ЛФцин), который оказался более активными в уничтожении различных штаммов бактерий, чем интактный ЛФ [9, 10].

Оценку ультраструктурных изменений митохондрий (МХ) и лизосомальной системы (ЛС) гепатоцитов при хронических токсических поражениях печени (ХТПП), которые имеют опережающий характер по отношению к органу и организму в целом и принимают участие в ключевых процессах повреждения и компенсации при патологии, можно рассматривать как биоиндикатор степени выраженности патологических и компенсаторных процессов и эффективности используемых при ХТПП эфферентных методов детоксикации, в частности энтеросорбции (ЭС). Ультраструктурные изменения МХ и лизосом (ЛЗ) изучали

на электроннограммах (ЭГ) полутонких срезов печени. В эксперименте ХТПП моделировали четыреххлористым углеродом (CCl₄) по стандартной методике в течение 20 недель и оценивали влияние однократного семидневного курса ЭС (углеволокнистым сорбентом вауленом в суточной дозе 400 мг/кг в виде 2,5% водной взвеси) на ультраструктурные изменения органелл. Оценивали среднее количество МХ в одной ЭГ, среднюю суммарную площадь одной МХ, отношение площади внутренней мембраны МХ к наружной, умноженное на среднее количество МХ в ЭГ ($SB/SH \times \text{пер}$), как интегральный показатель коэффициент энергетической эффективности МХ (КЭЭМ). Проведен количественноинформационный анализ состояния ЛС гепатоцитов. Срок ХТПП 20 недель характеризуется развитием реакций компенсации, а курс ЭС способствует дополнительной стимуляции регенераторных процессов со стороны МХ и ЛЗ. На фоне ЭС возросло число МХ, их «молодых» форм, средняя суммарная площадь МХ в ЭГ, КЭЭМ. Улучшались количественноинформационные показатели ЛС: снижалось общее число ЛЗ до 82,2 % к контролю без ЭС, за счет уменьшения числа как первичных (на 28,6%), так и вторичных (на 25,1%) форм. Соотношение «первичные/вторичные» ЛЗ, составившее 24,4%:75,6% (в контроле без ЭС - 27,7%:72,3%), свидетельствовало о расходовании первичных ЛЗ на ауто- и гетерофагические процессы. В гистограмме распределения первичных форм преобладали ЛЗ небольших размеров 1-3 классов и функционально активные ЛЗ 5 и 6 классов (в контроле без ЭС - ЛЗ 3⁺1 классов). Информационные показатели отражали увеличение однородности, детерминированности и структурного резерва субпопуляции первичных ЛЗ. В гистограмме распределения вторичных форм отмечалось увеличение доли более крупных органелл, возрастала неоднородность субпопуляции, снижалась надежность передачи в ней информации. Воз120 растание разнообразия субпопуляции вторичных ЛЗ свидетельствовало об усилении процессов ауто- и гетерофагоцитоза, способствующих замедлению развития цирротических изменений печени. Установлено, что отобранные для анализа электронно-микроскопические параметры достаточно информативны для оценки, как степени повреждения субклеточных органелл, так и эффективности эфферентного воздействия [10, 18, 19].

Известно, что функциональное состояние печени влияет на выраженность и исходы различных интоксикаций экзо- и эндогенного происхождения. Показано, что функциональная недостаточность печени сопровождается нарушением обменных процессов, особое значение среди которых имеют изменения в метаболизме липидов и их производных, обеспечивающих пластические и энергетические потребности организма [3, 5, 8]. Многочисленные данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что важнейшее

значение в повреждении печени, вызванном бактериальным эндотоксином, принадлежит к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [11, 20, 21].

В экономически развитых странах хронические заболевания печени и цирроз печени (ЦП) входят в число шести основных причин смерти пациентов в возрасте от 35 до 60 лет, составляя 14–30 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно в мире умирают 40 млн. человек от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В. В странах СНГ цирроз встречается у 1 % населения. Чаще наблюдается у мужчин: соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 3:1. Заболевание может развиваться во всех возрастных группах, но чаще после 40 лет [1]. Чаще цирроз развивается при длительной интоксикации алкоголем (по разным данным — от 40–50 до 70–80 %) и на фоне вирусных гепатитов В, С и D (30–40 %). Более редкие причины цирроза — болезни желчевыводящих путей, застойная сердечная недостаточность, различные химические и лекарственные интоксикации. Также цирроз может развиваться при наследственных нарушениях обмена веществ (гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность α -антитрипсина) и окклюзионных процессах в системе воротной вены (флебопортальный цирроз). Первичный билиарный цирроз печени возникает без видимой причины. Приблизительно у 10–35 % больных этиология остается неясна [22, 23, 30]. Возрастание медицинской и социальной значимости хронических заболеваний печени требует новых усилий в разработке вопросов их этиологии, патогенеза, иммунологии, диагностики, лечения и профилактики. Воспроизведение в эксперименте на животных моделей гепатита и цирроза печени, близких к клиническим условиям, все еще необходимо. Экспериментальные модели позволяют дать комплексную оценку и разработать методы адекватной коррекции печеночной недостаточности, что не всегда возможно в клинических исследованиях. У лабораторных животных острое и хроническое поражение печени можно вызвать различными методами: оперативными — резекция печени; химическими — введение токсических агентов (тетрахлорметан, тиоацетамид, дипин и др.); специальными диетами (холин-дефицитная и др.); сочетанием печеносных токсинов с гепатоканцерогенами, подавляющими пролиферацию гепатоцитов; генетические модели [3–6, 24]. Среди токсических моделей широкое распространение получила модель поражения печени, индуцированного тетрахлорметаном (CCl_4 — четыреххлористый углерод). В литературных источниках приведены противоречивые данные о предпочтении той или иной модели токсического повреждения печени. Указываются на недостатки и преимущества различных моделей [12, 25].

Несмотря на довольно значительное количество работ, посвящённых терапевтическим эффектам адеметионина, исследование гепатопротекторного действия препарата при остром поражении печени различными токсикантами остаётся актуальной проблемой. Необходимость дальнейших исследований обусловлена тем, что одно из ведущих мест по числу острых отравлений в нашей стране занимают интоксикации этанолом и его суррогатами, уровень смертельных случаев от отравлений, по данным 2019 года, продолжает расти [29]. При алкогольной интоксикации происходят глубокие и необратимые поражения печени. Печень обеспечивает энергетические и пластические потребности организма, в клетках органа осуществляется метаболизм токсических веществ. При поражении алкоголем развиваются гипоксические явления в клетках печени, вследствие чего происходят нарушения биоэнергетических механизмов, проявляющиеся в ряде клинко-биохимических синдромов: гипопроteinемии, дислипидемии, дисферментемии. Токсические эффекты этанола могут проявляться в мембранотропном действии, нарушении синтетических процессов [2–6], что, безусловно, требует фармакологической коррекции [6, 7, 28]. Как известно, причиной острых отравлений является воздействие высоких концентраций химических веществ, одним из выраженных гепатотоксикантов среди которых признан тетрахлорметан, применяемый в промышленности в качестве растворителя жиров, смол, каучука, при получении фреонов и др. В то же время данное вещество часто используется в экспериментальной токсикологии при моделировании повреждения печени [8–10]. Как известно, при повреждении печени различными токсическими веществами происходит усиление свободно-радикального окисления, приводящее к повреждению мембран гепатоцитов с развитием цитолиза, расцениваемое многими авторами как мембраноповреждающий эффект воздействия токсикантов на клетки печени [13, 26, 27].

Исходя из вышеперечисленных, предлагаем наиболее оптимальные модели воспроизведения экспериментального цирроза:

1. СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ [31].
2. СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА ФОРМАЛИНОМ И ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ [32].
3. МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА НА КРЫСАХ [33].

Используемая литература:

1. Репина Э. Ф., Каримов Д. О. Опыт изучения новых комплексных соединений, обладающих антигипоксическими свойствами, и их использование для коррекции токсических повреждений печени // Медицина труда и экология человека. – 2020. – №. 4 (24). – С. 71-78.
2. Громова О. А. и др. Экспериментальный лекарственный гепатит. Гепатопротекторные эффекты препарата Лаеннек на моделях токсического повреждения печени парацетамолом или алкоголем // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 3 (199). – С. 86-92.
3. Мельдеханов Т. Т. и др. Токсические лекарственные поражения печени // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – №. 1. – С. 63-66.
4. Репина Э. Ф. и др. Коррекция повреждений печени оксиметилурацилом на ранних сроках после токсического воздействия высоких доз тетрахлорметана // Медицина труда и экология человека. – 2020. – №. 3 (23). – С. 87-100.
5. Новгородская Я. И. и др. Способ моделирования экспериментального тиацетамидного поражения печени у крыс // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4. – №. 1. – С. 90-95.
6. Петров В. И. и др. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – №. 4 (76). – С. 9-15.
7. Репина Э. Ф. и др. Сравнительная гепатопротекторная эффективность оксиметилурацила и бемитила при токсическом поражении печени // Медицина труда и экология человека. – 2019. – №. 1 (17). – С. 78-81.
8. Алыева А. А., Никитин И. Г. Токсическое повреждение печени и методы лечения у пациенток с раком молочной железы и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне химиотерапии // Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума. – 2023. – С. 195.)
9. Серебряков А. А., Коханов А. В. Динамика лактоферритина и альфа-фетопroteина в крови кроликов после различных вариантов повреждения печени // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – Т. 12. – №. 2. – С. 41-48.)
10. Зиновкина В. Ю., Глинская Т. Н. Электронно-микроскопические маркеры степени повреждения гепатоцитов при хронических токсических повреждениях печени и эффективности эфферентной детоксикации. – 2015.
11. Чепелева Е. Н., Висмонт Ф. И. Значимость функционального состояния печени в развитии дислипидемии и изменении терморегуляции в условиях бактериальной эндотоксинемии у крыс // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: материалы IV Всероссийской научной

конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с Международным участием. – 2018. – С. 290.

12. Лызиков А. Н. и др. Модель токсического поражения печени у кроликов //Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – №. 2 (44). – С. 45-50.) (Тимашева Г. В. и др. Оценка эффективности применения гепатопротектора при остром повреждении печени различными токсикантами в эксперименте //Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100. – №. 11. – С. 1292-1297.

13. Тимашева Г. В. и др. Оценка эффективности применения гепатопротектора при остром повреждении печени различными токсикантами в эксперименте //Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100. – №. 11. – С. 1292-1297.

14. Зобнин Ю. В. Токсическое повреждение печени у детей //Байкальский медицинский журнал. – 2017. – Т. 151. – №. 4. – С. 37-53.

15. Якупова Т. Г. и др. Профилактическое действие комплексных соединений оксиметилурацила на подострое токсическое повреждение печени акриламидом //Медицина труда и экология человека. – 2023. – №. 2. – С. 166-176.

16. Лепехова С. А. и др. Влияние токсического повреждения печени на структурные изменения митохондрий и внутриклеточных органелл //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №. 3 (163). – С. 77-80.

17. Якупова Т. Г. и др. Особенность экспрессии генов при токсическом повреждении печени акриламидом //Медицина в Кузбассе. – 2023. – Т. 22. – №. 2. – С. 81-85.

18. Гасанова Д. А. и др. Снижение активности трансаминаз суммарным экстрактом фитокомпозиции при токсическом повреждении печени //Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – №. 8-3 (62). – С. 102-120.

19. Симонова Н. В. и др. Сравнительная эффективность синтетического и природного антиоксидантов при токсическом повреждении печени четыреххлористым углеродом //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №. 67. – С. 64-69.

20. Шафигуллина З. А., Медведева С. Ю., Данилова И. Г. Роль клеточного компонента стромы в компенсаторных процессах при диффузном повреждении печени //Токсикологический вестник. – 2018. – №. 3 (150). – С. 32-37.

21. Ахмедов М. Д. и др. Оценка морфо-функционального состояния печени при токсическом гепатите //Экономика и социум. – 2021. – №. 10 (89). – С. 492-501.

22. Евсеенко Д. А., Дундаров З. А., Надыров Э. А. Экспериментальная модель цирроза печени у лабораторных животных //Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – №. 1 (59). – С. 72-77.

23. Александров В. Н., Калюжная Л. И., Сухов В. Ю. Экспериментальный цирроз печени //Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – №. 4. – С. 113-117.э
24. Осипов Б. Б. и др. Токсико-алиментарная модель цирроза печени у крыс //Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – №. 1 (55). – С. 62-66.
25. Голофеевский В. Ю. и др. Новая модель экспериментального цирроза печени для оценки гепатопротективной и антифибротической эффективности лекарственных препаратов //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №. 10 (146). – С. 88-93.
26. Тропская Н. С. и др. Экспериментальная модель цирроза печени //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 169. – №. 3. – С. 391-396.
27. Волчек В. С. и др. Использование токсического действия тетрахлорметана при индуцировании экспериментального цирроза печени у кроликов и крыс //Актуальные научные исследования в современном мире. – 2018. – №. 11-6. – С. 124-128.
28. Лызиков А. Н. и др. Модель токсического поражения печени у кроликов //Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – №. 2 (44). – С. 45-50.
29. Бегманов С. А., Садриддинова М. А., Нурмамадова С. У. Этиология и патогенез гепатита и цирроза печени //Проблемы и перспективы развития науки в России и мире. – 2016. – С. 138-140.
30. Лебедева Е. И., Прудников В. С., Мяделец О. Д. Экспериментальная модель токсического цирроза печени у белых крыс. – 2015;5(1 Pt1):84-88.
31. Кравченко Л.В. Состояние клеточной поверхности гепатоцитов при действии четыреххлористого углерода. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1990, т.99, №12, с.44-48.
32. Козлова В.В. и соавт. Пат. RU 2 564 758. Способ моделирования токсического гепатита формалином и этиловым спиртом в токсикологическом эксперименте. Опубликовано:10.10.2015.
33. Ревякин А.О. и соавт. Моделирование лекарственного токсического гепатита на крысах. Биомедицина №1, 2014, С. 52-53.