

УДК:619:636.8:615.1

Г.В. Сулайманова, Н.В. Донкова

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПЛОТОЯДНЫХ

G.V. Sulaimanova, N.V. Donkova

PATHOGENETIC MECHANISMS OF HEPATOTOXICITY OF DRUGS IN CARNIVORES

Сулайманова Г.В. – канд. вет. наук, доц. каф. внутренних незаразных болезней, акушерства и физиологии сельскохозяйственных животных Красноярского государственного аграрного университета, г. Красноярск. E-mail: culaymanova@mail.ru

Донкова Н.В. – д-р вет. наук, проф., зав. каф. анатомии, патологической анатомии и хирургии Красноярского государственного аграрного университета, г. Красноярск. E-mail: dnv-23@mail.ru

Sulaymanova G.V. – Cand. Vet. Sci., Assoc. Prof., Chair of Internal Noncontagious Diseases, Obstetrics and Physiology of Farm Animals, Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk. E-mail: culaymanova@mail.ru

Donkova N.V. – Dr. Vet. Sci., Prof., Head, Chair of Anatomy, Pathological Anatomy and Surgery, Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk. E-mail: dnv-23@mail.ru

Рассмотрены патогенетические механизмы гепатотоксического действия лекарственных препаратов у собак и кошек. Поражение печени может быть вызвано препаратами прямого токсического действия и в результате идиосинкразии. Ятрогенные гепатопатии могут протекать с явлениями цитолиза и холестаза. Животные разных видов имеют особенности биотрансформации ксенобиотиков, которые могут обуславливать лекарственное поражение печени. У кошек процессы глюкуронизации происходят только на уровне эндогенных соединений, поэтому применение препаратов, метаболизм которых связан с глюкуронизацией, может оказывать токсическое действие на печень. Однако не все препараты, метаболизирующиеся глюкуронизацией, токсичны для кошек. Это зависит от того, какая конкретно глюкуронил-трансфераза требуется для биотрансформации препарата, от широты фармакологического действия ксенобиотика и наличия других путей метаболизма, в частности у кошек хорошо развит путь метаболизма с сульфатами. Предрасполагает к ятрогенным поражениям печени особая структура кошачьего гемоглобина, что делает его более чувствительным к окислению и приводит к более быстрому образованию метгемоглобина при приеме парацетамола, метиленовой сини, фенацетина, пропорола и других препаратов. На фоне интенсивного гемолиза эритроцитов снижается потребление гепатоцитами кислорода и образуется большое количество продуктов разрушения эритроцитов, что приводит к отеку и некрозу гепатоцитов. У собак отсутствуют процессы ацетилирования, в результате чего применение сульфаниламидов, метаболизирующихся этой реакцией, может привести к накоплению их в организме и развитию гепатотоксического действия. В основе патогенетического действия четыреххлористого углерода, применявшегося ранее в качестве антгельминтика, лежат процессы активации свободно-радикального окисления липидов. Применение модельного ксенобиотика у собак

приводит к повышению в крови уровня малонового диальдегида на 5-е сутки опыта на 48,2 %, а на 10-е сутки – на 92,6 %. Образовавшиеся в большом количестве продукты перекисного окисления липидов приводят к развитию ферментемии и цитолитического эффекта.

Ключевые слова: гепатотоксичность, лекарственные препараты, собаки, кошки, биотрансформация, перекисное окисление липидов, цитолиз, холестаз.

Pathogenetic mechanisms of hepatotoxic effect of medicines in dogs and cats are considered. The damage of liver can be caused by preparations of direct toxic action and as a result of idiosyncrasy. Iatrogenic hepatopathy can proceed with the phenomena of cytolysis and cholestasis. Animals of different types have features of xenobiotics biotransformation which can cause medicinal damage of liver. In cats the processes of glucuronization happen only at the level of endogenous connections therefore application of preparations which metabolism is connected with glucuronization can have toxic effect on liver. However, not all preparations which are metabolized glucuronization are toxic for cats. It depends on what specifically glucuronyl transferase is required for biotransformation of preparation, from the width of pharmacological action of xenobiotic and existence of other ways of metabolism, in particular in cats the way of metabolism with sulfates is well developed. Special structure of feline hemoglobin that does it more sensitive to oxidation contributes to iatrogenic damages of liver and leads to faster formation of methemoglobin at reception of paracetamol, blue methylene, phenacetin, propophol and other preparations. Against intensive hemolysis of erythrocytes consumption by hepatocytes of oxygen decreases and a large number of products of destruction of erythrocytes that leads to hypostasis and necrosis of hepatocytes is formed. Dogs have no acetylation processes therefore application of sulfanilamids which metabolize this reaction can lead to their accumulation in an organism and to the development of hepatotoxic action. At the heart of pathogenetic effect of four-chloride carbon applied earlier as

anthelmintic processes of activation of free radical oxidation of lipids lie. The application of model xenobiotic for dogs leads to the increase of the level of malonic dialdehyde for the fifth day of experiment for 48.2 %, and for the tenth day – for 92.6 % in blood. The products of lipid peroxidation formed in a large number lead to the development of fermentation and cytolytic effect.

Keywords: *hepatotoxicity, medicines, dogs, cats, bio-transformation, lipid peroxidation, cytolysis, cholestasis.*

Введение. Спектр лекарственных препаратов, оказывающих гепатотоксическое действие, насчитывает около 1000 препаратов, и этот список неуклонно растет. К ним относятся антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), цитостатики, салicyлаты и другие. Ятрогенные поражения печени могут проявляться от незначительного повышения активности аминотрансфераз до развития печеночной недостаточности с летальным исходом [3, 7, 16].

Кошки и собаки имеют особенности метаболизма ксенобиотиков, которые делают их более чувствительными к побочному действию некоторых лекарств [10]. В научной литературе имеются сведения о гепатотоксическом действии медикаментов у людей [2, 10, 13, 14, 16], свиней [1], собак [18, 21], кур [8]. Данные о токсическом действии на печень медикаментов у плотоядных немногочисленны [6, 21].

Цель исследования: систематизация и обобщение накопленных в научной литературе данных о патогенетических механизмах гепатотоксичности лекарственных препаратов у кошек и собак.

Материал исследования: сведения из источников научной литературы о патогенетических механизмах лекарственного поражения печени у плотоядных.

Результаты исследования. Многочисленными исследователями показано, что лекарственные препараты могут оказывать гепатотоксическое действие у животных [6, 7, 12, 15, 18, 19, 20, 22]. Токсическое действие на печень описано при применении тетрациклинов [8], метронидазола [3], анальгина [6], ацетоминофена [6], метиленовой сини [6], пропифена [6], метоксифлурана [3], парацетамола [6, 20], аспирина [3], кетоканазола [12], гризеофульвина [3, 7], диазепама [3], фенобарбитала [3, 20], глюкокортикоидов [3], метотрексата, циклоспорина А [3], ивомека [19], оксибендазола [3], мебебендазола [3] и др. [12, 15, 20, 22].

С.Д. Подымова (1998) отмечает, что медикаменты, поражающие печень, делят на две группы: истинные гепатотоксины, вызывающие облигатные реакции, и гепатотоксины, зависящие от идиосинкразии [14]. А.О. Буеверов (2009) к заведомо токсичным препаратам относит парацетамол, тетрациклины, цитостатики. Поражения печени в этом случае определяются дозой и временем действия лекарств, и они предсказуемы. Реакции гиперчувствительности на препараты – непредсказуемы. Идиосинкразия обусловлена мутацией генов, отвечающих за синтез некоторых ферментов, регуляторов метаболизма ксенобиотиков, рецепторных структур или транспортных белков. У плотоядных реакции идиосинкразии могут вызвать противогрибковые азолы [11], нестероидные противовос-

палительные препараты (НПВС) [3], диазепам [3], метамизол и др. [20, 21, 22, 23, 24]. По данным Н.И. Левятовой (2008), при применении кетоканазола гепатотоксичность зарегистрирована у одной из 10 000 кошек.

Для понимания гепатотоксичности необходимо иметь представление о механизмах биотрансформации химических соединений в печени. В первую фазу метаболизма ксенобиотиков происходит гидроксилирование, или окисление химических соединений. Вторая фаза включает механизмы биотрансформации метаболитов, а именно – конъюгацию их с глутатионом, глюкуронами, сульфатами. В фазу эвакуации происходит экскреция ксенобиотиков в желчь или кровь [5].

Е.А. Корнюшенко (2013) пишет, что у кошек снижена активность некоторых глюкуронилтрансфераз. Если вещество не подвергается метаболизму, оно накапливается и может вызвать гепатотоксическое действие. Однако не все препараты, метаболизирующиеся глюкуронизацией, токсичны для кошек. Это зависит от того, какая конкретно глюкуронилтрансфераза требуется для биотрансформации препарата, от наличия других путей метаболизма. Метаболизируются глюкуронизацией парацетамол, аспирин и другие препараты.

Недостаток п-ацетилирования, имеющий место при метаболизме препаратов у собак, может вызывать предрасположенность к сульфаниламидной токсичности. Отмечены поражения печени у собак при применении сульфадиазина, сульфадиметоксина [10]. При окислении препаратов данной группы у собак образуется гидроксилмин, оказывающий токсическое действие [26].

Особая структура гемоглобина кошек (большое количество сульфгидрильных групп) делает его более чувствительным к окислению при приеме парацетамола, метиленовой сини, пропифена. На фоне гемолиза снижается потребление гепатоцитами кислорода и образуется большое количество продуктов разрушения эритроцитов, что приводит к отеку и некрозу гепатоцитов [21].

Некоторые препараты, в том числе кетоканазол, могут ингибировать Р-гликоперотеины, обеспечивающие выведение ксенобиотиков, что вызывает задержку их в организме и развитие гепатотоксического действия [9, 14].

По данным А.И. Буторовой (2010), поражения печени чаще возникают при пероральном приеме препаратов, чем при парентеральном введении [4]. Предрасполагающими факторами к развитию лекарственных гепатопатий являются превышение дозы, полипрагмазия, заболевания печени [12, 13, 14, 25].

Ш. Сентер (2004) описывает развитие печеночной недостаточности на фоне липидоза печени у кошек при применении диазепама и кетоканазола [15].

Д. Бут (1990) отмечает, что введение мелоксикама приводит к повышению уровня билирубина у 45 %, а карпрофена – у 24 % кошек.

Проведенные нами исследования показали, что применение собакам четыреххлористого углерода, который ранее применяли в качестве антгельминтика, приводит к повышению уровня малонового диальдегида, что свидетельствует об активации свободно-радикального окисления [18].

Ятрогенные поражения печени могут протекать по типу цитолиза и холестаза [9]. Цитолитический эффект, характеризующийся повышением активности аминотрансфераз, описан при использовании азитиоприна, фенобарбитала, тетрациклина [24, 25]. В наших исследованиях данный эффект развивался при введении четыреххлористого углерода и характеризовался повышением активности АЛТ на 5-е сутки опыта в 3,7 раза, на 10-е сутки – в 9,2 раза и АСТ – в 3,8 и 6,3 раза соответственно [18]. Холестатический эффект, проявляющийся повышением уровня билирубина, ЩФ и ГГТ может вызывать применение противогрибковых препаратов, НПВС, фенобарбитала, триметоприма, сульфаметоксазола, эритромицина, ивомека [18, 27].

У плотоядных ятрогенные поражения печени проявляются апатией, анорексией, саливацией, рвотой, болями в животе и диареей [8, 19, 20, 21, 25, 26].

Диагноз «лекарственное поражение печени» является в большинстве случаев диагнозом исключения. Необходимо провести тщательный сбор анамнеза, выяснить интервал между появлением симптомов болезни и приемом препаратов, провести клиническое, ультрасонографическое исследование печени и биохимическое исследование крови животных [14].

Заключение. Таким образом, на основании анализа, систематизации и обобщения данных о патогенетических механизмах гепатотоксического действия лекарственных препаратов можно сделать следующее заключение.

Ятрогенные гепатопатии у плотоядных могут быть вызваны препаратами прямого токсического действия и в результате идиосинкразии, протекать с явлениями цитолиза и холестаза. В патогенезе лекарственных поражений печени определенную роль играет активация процессов свободно-радикального окисления липидов, продукты которого вызывают развитие цитотолза гепатоцитов. Особенности метаболизма ксенобиотиков у кошек является снижение процессов глюкуронизации и особая структура гемоглобина, у собак – отсутствие процессов ацетилирования ксенобиотиков.

Литература

1. Байматов В.Н. Морфофункциональные изменения в печени животных после действия ксенобиотиков. – Уфа, 2001. – 200 с.
2. Буеверов А.О., Волкова Е.С., Багаутдинов А.М. Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости продолжения приема гепатотоксичных препаратов // Лечащий врач. – 2009. – № 2. – С. 3–8.
3. Бут Дон. Неблагоприятные реакции на препараты у кошек и собак. – URL: <http://infovet.ru/blog/neblagopriyatnyie-reakcii-na-preparaty-i-u-sobak-i-kosh-ek-465.html>.
4. Буторова А.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени: учеб.-метод. пособие. – М., 2010. – 66 с.
5. Воловикова О.Н., Михайлова Е.И. Роль фармакокинетики в развитии персонализированной медицины при заболеваниях внутренних органов // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 2. – С. 13–18.

6. Ганн-Мур Д., Рид Н. Воспалительные заболевания печени кошек: обзор // Фокус. – 2010. – № 20/3. – С. 2–8.
7. Глотова Т.И., Тугунова Т.Б. Эффективность применения гризеофульвина, кетоконазола, итраконазола и тербинафина при микроспории кошек // Вестн. Алтайского гос. аграр. ун-та. – 2003. – № 1. – С. 192–193.
8. Донкова Н.В. Цитофункциональная эндоэкология сельскохозяйственных птиц при воздействии лекарственных ксенобиотиков / Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2004. – 267 с.
9. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. – СПб.: Питер, 2001. – 448 с.
10. Керриер М. Генетическая предрасположенность собак к нежелательным побочным реакциям на лекарственные препараты // Фокус. – 2008. – № 1. – С. 11–17.
11. Корнюшенков Е.А. Особенности клинической фармакологии препаратов для анестезии и седации мелких домашних животных. Ч. 2 // РВЖ. Мелкие домашние и дикие животные. – 2013. – № 1. – С. 33–39.
12. Левятова Н.И. Дерматоцитозы собак и кошек // Матлы IX Москов. конгресса по болезням мелких животных. – М., 2008. – С.
13. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов А.А. Лекарственное поражение печени: диагностика, лечение // РМЖ. – 2016. – № 11. – С. 721–727.
14. Подымова С.Д. Болезни печени. – 4-е изд. – М., 2005. – 768 с.
15. Сентер Ш. Синдром липидоза печени кошек: понимание и лечение // Фокус. – 2004. – Т. 14.2. – С. 12–20.
16. Курдина М.И., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Системные антимикотики при дерматомикозах и патологии гепатобилиарной системы. – М., 2004. – 156 с.
17. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков / А.В. Спицын [и др.] // Вестн. ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 97–105.
18. Сулайманова Г.В., Донкова Н.В. Гепатотоксическое действие лекарственных препаратов у животных // Вестн. КрасГАУ. – 2015. – № 10. – С. 201–205.
19. Шнайнер Йорг. Хронические заболевания печени у мелких животных. 2015. – URL: <http://infovet.ru/user/119>.
20. Ahman S. Treatment of Malassezia pachydermatis-associated seborrheic dermatitis in Devon Rex cats with itraconazole – a pilot study / S. Ahman, N. Perrins, R. Bond // Vet dermatol. – 2007. – № 18. – P. 171–174.
21. Boothe, D.M. Drug Bates, N. Paracetamol poisoning in cats. icatcare.org // Felina focus. – P. 261–267.
22. Boothe D.M. Terapy in cats: mechanisms and avoidance of adverse drug reactions // J. Am Vet Med Assoc. – 1990. – № 8. – P. 1297–1305.
23. Center S.A., Crawford M.A., Guida L. et al. A retrospective study of 77 cats with severe hepatic lipidosis // Veterinary. Internal Medicine. – 1993. – № 7. – P. 349–359.
24. Center S.A. Hepatotoxins in Small Animals. Cornell University. – URL: <http://www.merckvetmanual.com/digestive-system/hepatic-disease-in-small-animals/hepatotoxins-in-small-animals>.
25. Maddrey W.C. Drug-induced hepatotoxicity // J. Clin Gastroenterol. – 2005. – P. 83–89.

26. *Moriello K.A., Verbrugge M.* Changes in serum chemistry values in shelter cats treated with 21 consecutive days of oral itraconazole for dermatophytosis // *Veterinary Dermatology*. – 2013. – V. 2. – P. 557–558.
27. *Trepanier L.A.* Noncutaneous Adverse Drug Reactions // *Clinicians brief*. – 2008. – № 2. – P. 45–47.

Literatura

1. *Bajmatov V.N.* Morfofunkcional'nye izmenenija v pecheni zhivotnyh posle dejstvija ksenobiotikov. – Ufa, 2001. – 200 s.
2. *Bueverov A.O., Volkova E.S., Bagautdinov A.M.* Vozmozhnosti lechenija lekarstvennyh porazhenij pecheni v uslovijah neobходимosti prodolzhenija priema gepatotoksichnyh preparatov // *Lech. vrach*. – 2009. – № 2. – S. 3–8.
3. But Don. Neblagoprijatnye reakcii na preparaty u koshek i sobak. – URL: <http://infovet.ru/blog/neblagoprijatnye-reakcii-na-preparaty-u-sobak-i-koshek-465.html>.
4. *Butorova A.I., Kalinin A.V., Loginov A.F.* Lekarstvennye porazhenija pecheni: ucheb.-metod. posobie. – GOROD, 2010. – 66 s.
5. *Volovikova O.N., Mihajlova E.I.* Rol' farmakokinetiki v razvitii personalizirovannoj mediciny pri zabojevanijah vnutrennih organov // *Problemy zdorov'ja i jekologii*. – 2012. – № 2. – S. 13–18.
6. *Gann-Mur D., Rid N.* Vospalitel'nye zabojevanija pecheni koshek: obzor // *Fokus*. – 2010. – № 20/3. – S. 2–8.
7. *Glotova T.I., Tugunova T.B.* Jefferektivnost' primenenija grizeoful'vina, ketokanazola, inakanazola i terbinafina pri mikrosporii koshek // *Vestn. Altajskogo gos. agrar. un-ta*. – 2003. – № 1. – S. 192–193.
8. *Donkova N.V.* Citofunkcional'naja jendojekologija sel'skohozjajstvennyh ptic pri vozdeystvii lekarstvennyh ksenobiotikov / *Krasnojarsk. gos. agrar. un-t*. – Krasnojarsk, 2004. – 267 s.
9. *Zmushko E.I., Belozarov E.S.* Medikamentoznye oslozhnenija. – SPb.: Piter, 2001. – 448 s.
10. *Kerrier M.* Geneticheskaja predraspolozhennost' sobak k nezhelatel'nym pobochnym reakcijam na lekarstvennye preparaty // *Fokus*. – 2008. – № 1. – S. 11–17.
11. *Kornjushenkov E.A.* Osobennosti klinicheskoi farmakologii preparatov dlja anestezii i sedacii melkih domashnih zhivotnyh. Ch. 2 // *RVZh. Melkie domashnie i dokie zhivotnye*. – 2013. – № 1. – S. 33–39.
12. *Levjatova N.I.* Dermatocitozy sobak i koshek // *Mat-ly IX Moskov. kongressa po boleznyam melkih zhivotnyh*. – M., 2008.
13. *Loginov A.F., Butorova L.I., Loginov A.A.* Lekarstvennoe porazhenie pecheni: diagnostika, lechenie // *Reguljarnye vypuski «RMZh»* – 2016. – № 11. – С. 721–727.
14. *Podymova S.D.* Bolezni pecheni. – 4-e izd. – M., 2005. – 768 c.
15. *Senter Sh.* Sindrom lipidoza pecheni koshek: ponimanie i lechenie // *Fokus*. – 2004. – T. 14.2. – S. 12–20.
16. *Kurdina M.I., Ivanikov I.O., Sjutkin V.E.* Sistemnye antimikotiki pri dermatomikozah i patologii gepatobiliarnoj sistemy. – M., 2004. – 156 s.
17. Polimorfizm v genah cheloveka, associirujushhihsja s biotransformaciej ksenobiotikov / *A.V. Spicyn [i dr.] // Vestn. VOGiS*. – 2006. – T. 10, № 1. – S. 97–105.
18. *Sulajmanova G.V., Donkova N.V.* Gepatotoksicheskoe dejstvie lekarstvennyh preparatov u zhivotnyh // *Vestn. KrasGAU*. – 2015. – № 10. – S. 201–205.
19. Shnajner Jorg. Hronicheskie zabojevanija pecheni u melkih zhivotnyh. 2015. – URL: <http://infovet.ru/user/119>.
20. *Ahman S.* Treatment of Malassezia pachydermatis-associated seborrheic dermatitis in Devon Rex cats with itraconazole – a pilot study / *S. Ahman, N. Perrins, R. Bond // Vet dermatol*. – 2007. – № 18. – R. 171–174.
21. *Boothe, D.M. Drug Bates, N.* Paracetamol poisoning in cats. *icatcare.org // Felina focus*. – R. 261–267.
22. *Boothe D.M.* Terapy in cats: mechanisms and avoidance of adverse drug reactions // *J. Am Vet Med Assoc*. – 1990. – № 8. – R. 1297–1305.
23. *Center S.A., Crawford M.A., Guida L. et al.* A retrospective study of 77 cats with severe hepatic lipidosis. *S.A. Center // Veterinary. Internal Medicine*. – 1993. – № 7. – R. 349–359.
24. *Center S.A.* Hepatotoxins in Small Animals. *Cornell University*. – URL: <http://www.merckvetmanual.com/digestive-system/hepatic-disease-in-small-animals/hepatotoxins-in-small-animals>.
25. *Maddrey W.C.* Drug-induced hepatotoxicity // *J. Clin Gastroenterol*. – 2005. – R. 83–89.
26. *Moriello K.A., Verbrugge M.* Changes in serum chemistry values in shelter cats treated with 21 consecutive days of oral itraconazole for dermatophytosis // *Veterinary Dermatology*. – 2013. – V. 2. – P. 557–558.
27. *Trepanier L.A.* Noncutaneous Adverse Drug Reactions // *Clinicians brief*. – 2008. – № 2. – R. 45–47.