

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ КАТАЦИНА И ГЕРАНИЛА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Хушбактова З.А., Иноятова Ф.Х., Курбанова Н.Н., Асланова А.Х.

КАТАЦИН ВА ГЕРАНИЛ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ГЕПАТОТРОП ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎТКИР ЖИГАРНИНГ ТОКСИК ЖАРОХАТЛАНИШИДА ТАҚҚОСЛАШНИ БАХОЛАШ

Хушбактова З.А., Иноятова Ф.Х., Курбанова Н.Н., Асланова А.Х.

COMPARATIVE EVALUATION OF HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF KATACIN AND GERANIL ON A MODEL OF ACUTE TOXIC LIVER DAMAGE

Khushbaktova Z.A., Inoyatova F.Kh., Kurbanova N.N., Aslanova A.Kh.

Институт химии растительных веществ АН РУз,
Ташкентская медицинская академия, Ургенчский филиал ТМА

Maqsad: Asosiy jigar sindromlarini (sitolitik sindrom, xolestatik sindrom, mezenxemal yalliglanish sindromi va jigar-hujayra yetishmovchiligi) tuzatishda yangi mahalliy dori vositalarini (kavergal, geranil va katatsin) samaradorligini baholash. **Materiallar va usullar:** O'tkir toksik jigar shikastlangan 75 ta erkak kalamush ustida tadqiqotlar olib borildi va ularga geliotriini 200 mg / kg dozasiida yuborildi, 8 ta kalamush intakt gruppada edi. Hayvonlar 5 guruhga bo'lingan edi: 1) OTG + fiziologik eritma 5 ml / kg tana vazniga yuborildi (nazorat qilish guruhi) 15 ta kalamush; 2) OTG + Karsil (taqqoslash guruhi) 13 ta kalamush; 3) OTG + katatsin 13 ta kalamush; 4) OTG + geranil 13 ta kalamush; 5) OTG + Kavergal 13 ta kalamush. Preparatlar kuniga 12 kun davomida 100 mg / kg dozasiida intragastrik usulida qo'llanildi. Davolanishni boshlanganidan keyin 6 va 12 kunda qon zardobini biokimyoviy tadqiqotlari biokimyoviy analizatorida o'tkazildi. Olingan ma'lumotlar Statistika 5 dasturining kompyuter dasturidan foydalangan holda statistika usuli bilan ishlangan. **Natijalar:** O'tkir toksik jigarni yangi dori vositalari katatsin va geranil bilan eksperimental farmakoterapiya utkazilganda sitoliz, xolestaz, mezenximal yallig'lanish sezilarli darajada kamaydi. Preparatlar jigar proteinlarini sintez qilish funksiyasini oshirdi. Gepatoprotektiv xususiyatlar jihatidan Katasin va Geranil Karsildan yomon emasligi va antigipoksant kavergaldan sezilarli ravishda yuqoriroq darajaga natija kursatdi. **Xulosa:** o'simlik flavonoidlari Katasin va Geranil hepatoprotektiv xususiyatlarini aniqlandi.

Kalit so'zlar: kalamushlar, o'tkir jigar shikastlanishi, hepatoprotektorlar, Karsil, Kavergal, Katasin, Geranil.

Objective: to evaluate the effectiveness of new domestic drugs (cavergal, geranyl and catacin) in the correction of the main hepatic syndromes: cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation and hepatocellular insufficiency in a model of toxic liver damage. **Material and methods:** studies were conducted on 75 male rats with acute toxic liver damage, which was reproduced by administering heliotrin at a dose of 200 mg / kg, 8 rats were included into intact group. Biochemical studies of blood serum were performed on a biochemical analyzer. **Results:** experimental pharmacotherapy of acute toxic liver damage with new drugs katatsin and geranil significantly reduced rates of cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation. The preparations increased the protein synthesis function of the liver. According to hepatoprotective properties, catacin and geranil were not inferior to Karsil to the hepatoprotector and significantly outperformed the antihypoxant of the cavergal. **Conclusion:** the plant flavonoids catacin and geranyl have pronounced hepatoprotective properties.

Key words: rats, acute liver damage, hepatoprotectors, karsil, cavergal, catacin, geranil.

Центральным звеном патогенеза токсического поражения печени является окислительный стресс, гипоксия, дисфункция оксидазных и оксигеназных ферментных систем, нарушение обмена кальция – следствие непосредственного воздействия токсина или его метаболита, образованного в результате биотрансформации [6,12]. Непосредственной причиной этой недостаточности при многих патологических состояниях является снижение поступления кислорода, дисбаланс окислительных процессов, активизация иммуноопосредованного и митохондриального путей апоптоза, факторов роста фибробластов, что запускает необратимые процессы фиброобразования, приводя к хронизации патологического процесса [16,18,20]. Повреждение и деструкция гепатоцитов служит пусковым моментом в активации других клеточных популяций, которые, в свою очередь, инициируют воспалительную реакцию, адаптивный иммунный ответ с развитием ре-

активного фиброза (цирроза) печени и гепатоцеллюлярного рака [13,20].

В настоящее время для лечения токсических поражений печени широко используются средства растительного происхождения [10,12]. В связи с этим чрезвычайно важной становится проблема медикаментозной коррекции поражений печени препаратами растительного происхождения (из флавоноидов, сапонинов, кумаринов, терпеноидов). Широкое применение нашли такие препараты как кавергал, эссенциале, силибор, силимарин, фосфоглив и др., обладающие разносторонним действием [5,9,10]. Разработка, изучение механизма их гепатопротективного действия позволит не только расширить арсенал эффективных отечественных гепатопротекторов, но и внедрить их в клиническую практику. Несмотря на наличие различных по механизму действия гепатопротекторов, эффективность их остается низкой, что диктует необходимость разработки

новых высокоэффективных препаратов и изучение их механизма действия.

Цель исследования

Оценка эффективности новых отечественных препаратов (кавергал, геранил и катацин) в коррекции основных печеночных синдромов: цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности на модели токсического поражения печени.

Материал и методы

Исследования проводились на половозрелых крысах-самцах. Модель острого токсического поражения (ОТГ) воспроизводили однократным введением гелиотрина в дозе 200 мг/кг массы животного у 75 крыс, из них 8 – интактная группа. О развитии токсического гепатита судили по активности АЛТ и АСТ, содержанию билирубина и его фракций в крови. В 1-3-и сутки погибли 8 животных. На 3-и сутки введения токсиканта выжившие животные были разделены на 5 групп: 1-я – ОТГ+физиологический раствор в дозе 5 мл/кг массы тела (контрольная) – 15 крыс; 2-я – ОТГ+карсил (группа сравнения) – 13 крыс; 3-я – ОТГ+катацин – 13 крыс; 4-я – ОТГ+геранил – 13 крыс; 5-я – ОТГ+кавергал – 13 крыс. Препараты вводили внутривенно по 100 мг/кг в течение 12 дней ежедневно. Через 6 и 12 дней от начала лечения животных забивали под рауш-наркозом с соблюдением правил, обозначенных Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Биохимические исследования сыворотки крови – определение содержания альбуминов, протромбина, фракций билирубина, холестерина, активности АЛТ и АСТ, γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), тимоловая проба – проводили на биохимическом анализаторе. Полученные результаты обрабатывали методом статистики с использованием компьютерной программ Statistica 5. Достоверными считали данные, удовлетворяющие $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У крыс с острым гелиотриновым гепатитом наблюдалось развитие синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности. Показатели цитолитического синдрома резко проявлялись на 6-е сутки исследования, а затем выраженность их несколько уменьшалась, хотя они достоверно превышали нормативные величины. Такая же динамика была характерна и для показателя мезенхимального воспаления, тогда как показатели холестаза и печеночно-клеточной недостаточности несколько возрастали, сохраняясь достоверно высокими. На наш взгляд, это связано с развитием гипоксии гепатоцитов, так как, согласно данным литературы, при остром поражении печени гелиотрином выявляются микроциркуляторные нарушения, проявляющиеся расширением диаметра сосудов, снижением кровотока в них, агрегацией форменных элементов в сосудах, явлениями стаза, кровоизлияний и деструктивных изменений в паренхиме печени [18]. В этих условиях циркуляторная и метаболическая гипоксия обуславливает усиление деструктивных процессов в биомембранах и,

как следствие интенсификацию ПОЛ, развитие дисбаланса между прооксидантной и антиоксидантной системами, вследствие подавления активности антиоксидантных ферментных систем из-за распада и торможения синтеза их белковых компонентов, в первую очередь супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и др.

Фармакотерапия гепатопротекторами способствовала снижению высоких значений показателей цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза и повышению показателей печеночно-клеточной недостаточности. Однако выраженность их зависела от препаратов. Так, применение катацина, геранила, кавергала и карсила в течение 6 дней приводило к достоверному снижению активности АЛТ соответственно в 2,76; 2,94; 1,85 и 2,86 раза, активность АСТ под действием этих препаратов существенно не изменялась. Такая же динамика сохранялась и в дальнейшем. Уровень общего, связанного и свободного билирубина снижался в 1,97; 2,11 и 1,8 раза при использовании катацина, в 2,98; 4,35 и 2,04 раза – при применении геранила, в 1,83; 2 и 1,62 раза – кавергала, в 2,31; 2,42 и 2,16 раза – карсила. При этом показатели мезенхимального воспаления статистически значимо снижались соответственно в 1,4; 1,56; 1,31 и 1,38 раза. Следует отметить, что высокая активность ЩФ и γ -ГТ под воздействием катацина снизилась в 2,07 и 3,06 раза, при применении геранила в 2 и 3,17 раза, при введении кавергала – в 1,91 и 1,13 раза, а при использовании карсила – в 2,47 и 2,88 раза. В группах крыс с ОТГ, получавших катацин, геранил, кавергал и карсил, исходно низкий уровень альбумина увеличился соответственно в 1,29; 1,39; 1,41 и 1,31 раза.

Более длительное применение (в течение 12 дней) изучаемых препаратов у животных, получавших катацин, геранил, кавергал и карсил, также привело к снижению активности АЛТ соответственно в 2,1; 2,5; 1,38 и 2,06 раза. Уровень общего, связанного и свободного билирубина при применении катацина снизился в 3,11; 3,97 и 2,5 раза, при использовании геранила – в 3,04; 3,88 и 2,45 раза, у животных, получавших кавергал, этот показатель снизился в 1,22; 1,29 и 1,15 раза, при введении карсила – в 1,64; 2,16 и 1,29 раза. Высокая активность ЩФ и γ -ГТ под воздействием катацина снизилась в 2,29 и 4,28 раза, при применении геранила – в 2,49 и 3,85 раза, при введении кавергала – в 1,45 и 1,12 раза, а при использовании карсила – в 1,98 и 2,95 раза. Необходимо отметить, что используемые гепатопротекторы у с ОТГ, получавших катацин, геранил, кавергал и карсил, повышали исходно низкий уровень альбумина в соответствии 1,43; 1,47; 1,25 и 1,34 раза. Показатели мезенхимального воспаления статистически значимо снижались в 1,87; 2,04; 1,22 и 1,45 раза. Если при продолжении введения катацина и геранила мы наблюдали некоторое усиление действия этих препаратов в коррекции цитолитического, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности, то при использовании кавергала и карсила – некоторое снижение их эффективности. Несмотря на такие положительные эффекты вышеперечисленных пре-

паратов, они не способствовали полному восстановлению функционально-метаболических параметров печени, так как последние достоверно отличались от показателей интактных крыс.

На наш взгляд, это связано с химической структурой этих соединений [4,11,15,19]. Флавоноиды могут быть отнесены к неферментативным антиоксидантам, способным прямо или косвенно ослаблять или предупреждать клеточные повреждения, вызванные свободными радикалами [5,11,19]. Это связано с гидроксильными группами в положении 3, которое придает дополнительную активность флавонолам и флаван-3-олам [19]. Антиоксидантная активность также присуща агликанам, но не гликозилированным или конъюгированным дериватам флавоноидов, так как замещение гидроксильных групп у ароматических колец, ответственных за взаимодействие со свободными радикалами, снижает антиоксидантную активность. Механизм защитного действия флавоноидов связан с повышением активности антиоксидантных ферментов, восстановлением клеточных мембран гепатоцитов, участием их в процессах молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клеток, стимуляцией активности различных ферментных систем, замедлением синтеза коллагена и повышением активности коллагеназы, что лежит в основе их антифибротического эффекта [5,9].

Согласно данным литературы, мембраностабилизирующее действие флавоноидов связано взаимодействием с мембранами гепатоцитов, способностью их ингибировать активность сАМФ, снижать содержание кальция внутри клетки, угнетать кальций-зависимый процесс активации фосфолипаз [9,17]. Большинство флавоноидов обладают противовоспалительным действием, ингибируя ферменты, ответственные за синтез провоспалительных цитокинов, простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [2]. По мнению авторов, метаболическое действие данной группы гепатопротекторов связано со стимуляцией биосинтеза белка и ускорением регенерации поврежденных гепатоцитов, обусловленными специфической стимуляцией РНК-полимеразы 1, активизацией транскрипции и трансляции, что приводит к увеличению количества рибосом и активации биосинтеза структурных и функциональных белков [2,4]. Видимо, выявленное нами повышение содержания альбуминов в сыворотке крови обусловлено именно этими его свойствами. Вместе с тем они не действуют на скорость редупликации и трансляции в измененных клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность пролиферативного действия [10]. Г.Р. Абдуллаев (2016) у крыс с эмоционально-болевым стрессом наблюдал снижение процессов перекисного окисления липидов при использовании катацина, препарат повышал энергетический потенциал клеток [1,3]. Препарат обладает антигипоксантным действием при различных формах гипоксии и по своей активности превосходит известные антигипоксанты [14]. Изучение хронической токсичности катацина показало отсутствие кумулятив-

ных свойств [7]. Проантоцианидин геранил проявил антигипоксические свойства на модели окклюзии сонной артерии [8]. Видимо, наблюдаемые нами более выраженные гепатопротективные свойства катацина и геранила связаны их антигипоксическим и антиоксидантным действием. Эти препараты по своим гепатопротективным свойствам не уступают широко известному карсилу.

Выводы

1. Экспериментальная фармакотерапия острого токсического поражения печени новыми препаратами катацин и геранил достоверно снижала показатели цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности.

2. Катацин и геранил по гепатопротективным свойствам не уступали гепатопротектору карсилу и существенно превосходили антигипоксант кавергал.

Литература

- Абдуллаев Г.Р. Влияние катацина на процессы перекисного окисления липидов органов крыс в динамике развития стресса // *Узбекский биол. журн.* – 2016. – №3. – С. 7-11.
- Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия // *Химия растительного сырья.* – 2012. – №4. – С. 61-78.
- Алматов К.Т., Абдуллаев Г.Р. Изменения энергетического метаболизма митохондрий печени крыс в динамике развития хронического эмоционально-болевого стресса и их коррекции катацином // *Узбекский биол. журн.* – 2016. – №2. – С. 20-26.
- Доркина Е.Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений // *Экспер. и клин. фармакол.* – 2004. – №6. – С. 41-44.
- Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность // *Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной терапии.* – 2017. – Т. 15, №4. – С. 5-15
- Мехтиева С.Н., Оковитый С.В., Мехтиева О.А. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта // *Леч. врач.* – 2016. – №8. – С. 44-53.
- Назруллаев А.М., Мирзаахмедов Б.М. Исследование хронической токсичности препарата катацин // *Узбекский биол. журн.* – 2016. – №2. – С. 26-29.
- Нарбутаева Д.А., Хушбактова З.А. Изучение действия проантоцианидина геранила в сравнении с кавергалом и катацином при окклюзии сосудов мозга у крыс // *Интеграция образования, науки и производства в фармации.* – Ташкент, 2014. – С. 279-280.
- Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // *Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной терапии.* – 2005. – Т. 4, №1. – С. 2-20.
- Скакун Н.П., Шмамыко В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь: Збруч, 1995. – 272 с.
- Тараховской Ю.С., Ким Ю.А., Абдралилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. – Пушино: Synchronbook, 2013.
- Ушкалова Е.А. Проблемы применения гепатопротекторов // *Фарматека.* – 2004. – № 4. – С. 45-55.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. – 864 с.
- Ширинова И.А., Нуридинов Ш.Ш., Клемешева Л.С., Алматов К.Т. Влияние катацина на обмен липидов в крови и печени крыс // *Узбекский биол. журн.* – 2009. – №3. – С. 7-11.
- Agati G., Azzarello E., Pollastri S., Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance // *Plant. Sci.* – 2012. – Vol. 196. – P. 67-76.
- Ayala A., Muñoz M.F., Argüelles S. Lipid Peroxidation:

Production, Metabolism Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal // *Oxidat. Med. Cell. Long.* – 2014. – Vol. 31.

17. Ferdinando M.D., Brunetti C., Fini A. Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants under abiotic stresses // *Abiotic Stress Responses in Plants: Metabolism, Productivity and Sustainability.* – N.Y.: Springer, 2012. – P. 159-179.

18. Karimov Kh.Ya., Inoyatova F.H., Karabanovich A.K. Correction of disorder of the liver microcirculation and functionally-metabolic parameters of rats with acute toxic hepatitis // *The International Toxicologist Abstracts of the International Congress of Toxicology-VII.* – Seattle; Washington, 1995. – P. 13.

19. Kumar Sh., Pandey A.K. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview (Review Article) // *Sci. Wld J.* – 2013. – Vol. 16.

20. Mishra A., Kumar Sh., Bhargava A. et al. Studies on in vitro antioxidant and antistaphylococcal activities of some important medicinal plants // *Cell. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 57, №1. – P. 16-25.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ КАТАЦИНА И ГЕРАНИЛА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Хушбактова З.А., Иноятлова Ф.Х., Курбанова Н.Н.,
Асланова А.Х.

Цель: оценка эффективности новых отечественных препаратов (кавергал, геранил и катацин) в коррекции основных печеночных

синдромов: цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности на модели токсического поражения печени. **Материал и методы:** исследования проведены на 75 крысах-самцах с острым токсическим поражением печени, который воспроизводили введением гелиотрина в дозе 200 мг/кг, 8 крыс составили интактную группу. Биохимические исследования сыворотки крови проводили на биохимическом анализаторе. **Результаты:** экспериментальная фармакотерапия острого токсического поражения печени новыми препаратами катацин и геранил достоверно снижала показатели цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления. Препараты повышали белоксинтезирующую функцию печени. Катацин и геранил по гепатопротективным свойствам не уступали гепатопротектору карсилу и существенно превосходили антигипоксанта кавергала. **Вывод:** растительные флавоноиды катацин и геранил обладают выраженными гепатопротективными свойствами.

Ключевые слова: крысы, острое поражение печени, гепатопротекторы, карсил, кавергал, катацин, геранил.

