

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА БАДА ФЕРАЗОН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Азонов Джахон Азонович

*д-р мед. наук, профессор, гл. научный консультант ГНИИ питания,
734025, Таджикистан, г. Душанбе, проспект Турсунзаде, 25
E-mail: azonov_02@mail.ru*

Гулзода Мамадшо Курбонали

*д-р мед. наук, профессор, ректор ТГМУ им. Абуали ибн Сино,
734 039, Таджикистан, г. Душанбе, проспект Рудаки, 139
E-mail: tajmedun.tj*

Ганиев Хуршед Абдуалимович

*канд. биол. наук, директор ЦНИЛ ТГМУ им. Абуали ибн Сино,
734039, Таджикистан, г. Душанбе, проспект Рудаки, 139*

Бабаев Джангихон Амирхонович

*соискатель ГНИИ питания, Министерство промышленности и новых технологий,
734025, Таджикистан, г. Душанбе, проспект Турсунзода, 25*

Джалилов Гиёсиддин

*ст. лаборант ЦНИЛ ТГМУ им. Абуали ибн Сино,
734039, Таджикистан, г. Душанбе, проспект Рудаки, 139*

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF BAD AND PERSON WHEN MR. IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Jahon Azonov

*doctor of of medical science, professor, main academic nutritions consultant,
The Ministru industry nev technologies the Rehablic of Tadjikistan,
734025, Tajikistan, Dushanbe, Tursunzoda Avenue, 25*

Mamadsho Gulzoda

*doctor medical science, professor, Rector of TGMU named after Abuali ibn Sino,
734039, Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Avenue, 139*

Khurshed Ganiev

*candidate of biological sciences, director of TSNIL TGMU named after Abuali ibn Sino,
734039, Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Avenue, 139*

Jangikhon Babayev

*applicant of the State Research Institute of Nutrition, Ministry industry and new technologies TJ,
734025, Tajikistan, Dushanbe, Tursunzoda Avenue, 25*

Giyoshiddin Jalilov*senior laboratory assistant TSNIL TGMU named after Abuali ibn Sino,
734039, Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Avenue, 139*

АННОТАЦИЯ

В данной статье представлены результаты исследования гепатопротекторных свойств растительного БАДа Феразон на экспериментальных животных (крысах) при экспериментальном гепатите, вызванном интоксикацией СС14. Установлено, что месячное введение гепатотоксина способствует усилению активности маркеров цитолитического синдрома (АлТ, АсТ), холестаза (ЩФ), нарушению антитоксической функции печени и липидного обмена, а также повышению концентрации общих липидов ОХС, ТГ и снижению уровня ФЛ состава сыворотки крови контрольных (не леченых) крыс. В сериях, получавших БАД Феразон в дозах 0,15, 0,25 и 0,35 г/кг на фоне СС14, особенно в дозе 0,35 г/кг, и Феразон + Липовитол в дозе 0,35+0,02 кг/массы наблюдается достоверное ($P \leq 0,001$) снижение активности маркеров цитолитического синдрома, укорачивание гексенлохового сна и улучшение липидного обмена. Полученные результаты обнадеживают и создают предпосылку для дальнейшего изучения и использования растительного средства Феразон и Феразон-Липовитол в комплексном лечении заболеваний гепатобилиарной системы, в том числе при различных токсических поражениях печени.

ABSTRACT

This article presents the results of the study of hepatoprotective properties of plant BAD and Verizon on experimental animals (rats), on experimental hepatitis caused by carbon tetrachloride intoxication. In experimental studies set, the monthly introduction of carbon tetrachloride enhances the activity of markers of cytolytic syndrome (Alt, AST) and cholestasis (alkaline phosphatase), disruption of antitox -classic, liver function, prolongation hexenloch sleep, and abnormal lipid metabolism including the increased concentration of total lipids of total cholesterol, triglycerides and decrease levels of phospholipids composition of blood serum of the control (untreated) rats. The series received BAD Person at doses of 0,15 and 0.25 and 0.35 g/kg on the background of CC14 especially in the dose of 0,35 g/kg and person+lipovital in the dose of 0,35+0,02 kg/mass observed significant ($P \leq 0.001$) decrease in the activity of markers of cytolytic syndrome, shortening hexenloch sleep and improving lipid volume. The obtained results are encouraging and create a Foundation for further study and use of herbal remedies Person and Person-lipovital in the complex treatment of the disease of the hepatobiliary system and including a variety of toxic liver damage.

Ключевые слова: четыреххлористый углерод, антиоксическая функция, гепатотоксин, токсический гепатит, Феразон, Липовитол, общие липиды, холестерин, гепатопротектор, печень.

Keywords: carbon tetrachloride, antitoxic function, hepatotoxin, toxic hepatitis, person, lipovital, total lipids, cholesterol, hepatoprotective, liver.

Актуальность. Печень является важнейшим органом человеческого организма, осуществляющим основные метаболические процессы обмена белков, жиров, углеводов, витаминов и макро- и микроэлементов. Наряду с этим печень выполняет защитную, антиоксическую и экскреторную функции и тем самым оберегает внутреннюю среду организма от воздействия токсических агентов, поступающих с пищей и из внешней среды в результате влияния отрицательных техногенных факторов [13; 5; 1; 2; 9].

В современной гепатологии токсические интоксикации, протекающие с тяжелыми и необратимыми нарушениями функции печени, занимают особое место [6].

Известно, что СС14 является специфическим гепатотропным ядом, который в условиях острого, подострого и хронического эксперимента вызывает острый гепатит и цирроз печени [2; 3]. Введение животным СС14 даже в малых дозах вызывает значительные патоморфологические изменения в клетках печени, которые приводят к заметным нарушениям метаболизма соединительной ткани печени, жировой и белковой дистрофии печеночных клеток и проявлению очагов некроза [4; 1; 5].

По всей вероятности, основным механизмом гепатотоксического действия СС14 является нарушение антиоксидантной и антиоксической функции печени, в результате чего свободные радикалы, образующиеся при метаболизме СС14 в эндоплазматическом ретикулуме, оказывают губительное воздействие на печеночные клетки и становятся причиной их гибели [6; 2; 7; 8; 10; 14; 16].

В настоящее время для лечения и профилактики различных заболеваний печени, и в том числе токсических поражений печени, наряду с синтетическими препаратами широко используются лекарственные средства на основе лекарственных растений, содержащих в своем составе флавоноиды, полисахариды, эфирные масла и др. [12; 11; 15]. Наряду с этим экспериментальными исследованиями установлены гепатопротекторные, антиоксидантные, спазмолитические, гиполипидемические, бактерицидные, антимикробные и противовоспалительные свойства некоторых эфирных масел [1; 2; 7].

В связи с этим во многих отечественных и зарубежных научных центрах ведутся целенаправленные фармакологические, токсикологические и биохимические исследования по разработке и внедрению новых гепатопротекторных средств на основе эффективных и малотоксичных лекарственных растений и

эфирных масел, что в настоящее время является актуальным направлением современной экспериментальной и клинической фармакологии и гепатологии.

Исходя из этого, нами были изучены гепатозащитные свойства Феразона в отдельности и совместно с эфиромасляным препаратом Липовитол.

Цель настоящего исследования. Изучение гепатопротекторных свойств БАДа Феразон и Феразон + Липовитол при экспериментальном токсическом гепатите.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования проводили на 46-ти беспородных белых крысах-самцах массой 220-250 г, содержащихся на стандартной диете при естественном световом режиме и свободном доступе к воде. Гепатопротекторное действие БАДа Феразон изучали на модели подострого токсического гепатита, вызванного подкожным введением 50%-ного масляного раствора тетрахлорметана в дозе 2 мл/кг массы через день в течение 1-го месяца. В качестве препарата сравнения использовали лекарственное средство Карсил. Феразон вводили при помощи желудочного зонда в дозах 0,1, 0,15 и 0,25 г/кг массы ежедневно в течение месяца. Животные были распределены на 6 серий по 7-8 крыс.

Влияние испытуемого средства на маркеры цитолитического синдрома аланинаминотрансферазы (АЛТ) аспаратаминотрансферазы (АСТ) и показатель холестаза щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общих липидов, холестерина, триглицеридов, фосфолипидов и билирубина, общего белка и альбумина изучали при помощи наборов фирмы Bayer и анализатора FAX-.

Антиоксисекую функцию изучали на фоне гексиналового сна, указанное вещество вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг.

Результаты экспериментов обработаны с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента с определением среднего арифметического значения *M* и его стандартной ошибки *m*. Анализ данных выполнен с использованием программы Statistica 5.0 for Windows.

Все экспериментальные исследования соответствовали Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987) и Федерального закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997.

Результаты исследования. Установлено, что под действием СС14 тетрахлорметана и его радикалов у подопытных животных происходят нарушения метаболической, антиоксисекской и секреторной функций печени, сопровождаемых индукцией ПОЛ в мембранах гепатоцитов, цитолизом, нарушением метаболизма липидов, белков и углеводов, угнетением ферментных систем детоксикации токсических веществ.

Процесс цитолиза гепатоцитов сопровождался ростом активности маркеров цитолитического синдрома – печеночным – специфических ферментов: активность АЛТ, АСТ у контрольных животных по отношению к интактным повышалась в 4 и 4,4 раза, а показатель холестатического синдрома (ЩФ) – в 3 раза. Наряду с этим наблюдается достоверное ($P \leq 0,001$) повышение уровня билирубина (табл. 1).

Месячное введение различных доз Феразона (0,1; 0,15; 0,25) и 0,35 г/кг массы и Феразон-Липовитола (0,35+0,04 г/кг) показало, что исследуемые средства при интоксикации гепатотоксином оказали статистически достоверное ($P \leq 0,05$) гепатозащитное действие.

Курсовое внутрижелудочное введение Феразона в дозе 0,15, 0,25 и 0,35 г/кг подавляет активность маркеров цитолитического синдрома: активность АЛТ под влиянием указанных доз по сравнению с контрольными (получавшими только СС14) снижалась на 45,8%, 47,0%, 48,3%, АСТ – на 46,3% и 49,3% соответственно. Одновременно наблюдается достоверное уменьшение показателя холестаза, уровень ЩФ по сравнению с уровнем ЩФ у контрольных животных снижается на 40,7%, 41,8% и 44,2% соответственно.

Таблица 1.

Влияние испытуемых средств на активность маркеров цитолитического синдрома на фоне токсического гепатита (n=6-8)

Серия опытов и дозы в г/кг	Показатели в			
	АЛТ-Ед/л	АСТ-Ед-л	ЩФ- мг%	Билирубин
Интактные	24,0± 0,06	28,6± 0,03	386,8± 10,5	9,4±0,5
СС14 -2 мл через день 1 мес.				
Контрольные	59,2± 0,25	68,0± 0,85	985,8± 12,2	21,8±0,98
	$p \leq 0,001$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,001$
Феразон-0,1 г/кг	36,8± 0,6	41,5± 0,44	605,0± 8,4	15,5±0,65
	$P 0,05$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,05$
Феразон-0,15 г/кг	32,1±0,18	36,5±0,4	585,5±6,9	14,2±0,52
	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,001$
Феразон-0,25 г/кг	31,4±0,28	36,6± 0,6	574,0± 7,5	14,0±0,7
	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,001$

Феразон-0,35 г/кг	30,6±0,42	34,5±0,36	550,0±6,6	12,6±0,66
	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,001$
Феразон-0,35г/кг+ Липовитол 0,04 г /кг	26,5±0,65	30,1±0,32	500,0± 8,0	11,2±0,03
	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,001$
Карсил-0,2 г/кг	33,0± 0,61	35,1±0,8	556,0± 7,8	12,8±0,02
	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,001$

Примечание: значение P для контрольных дано по отношению к интактным, а для опытных – по отношению к контрольным животным.

Другим немаловажным показателем при заболеваниях печени, в том числе токсических поражениях органа, является билирубин. Согласно данным, представленным в табл. 1, концентрация билирубина в составе сыворотки крови контрольных крыс по сравнению с интактными животными повышается на 131,9%, а в сериях, леченных Феразоном в указанных дозах, отмеченный уровень снижается на 35%, 35,77% и 42,2% соответственно.

Нашими исследованиями установлено, что эфирные масла оказывают выраженный гепатозащитный, антиоксидантный и противовоспалительный эффект (2), в связи с этим мы изучали совместное влияние Феразона и Липовитола, основным компонентом которого является гераниевое эфирное масло, на функциональное состояние печени при токсическом гепатите. Согласно полученным результатам совместное

введение Феразона в дозе 0,35 г/кг и Липовитола в дозе 0,02 г/кг массы несколько улучшило гепатозащитные свойства Феразона. Под их влиянием активность маркеров цитолиза: АЛТ – по сравнению с контрольными снизилась на 55,36%, АСТ – на 55,73%, ШФ – на 49,3% и показатель общего билирубина – на 48,62%. Показатели Карсила были аналогичными действиям Феразона в дозе 0,35 г/кг массы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что Феразон в дозе 0,25 и 0,35 г/кг по эффективности не уступает Карсилу, а Феразон-Липовитол по эффективности превосходит аналогичные свойства различных доз Феразона и Карсила.

Месячная интоксикация СС14 сопровождалась тяжелыми нарушениями антиоксической функции печени, о чем свидетельствуют данные, приведенные на рис. 1.

Гексилал 50 мг/кг, в/б

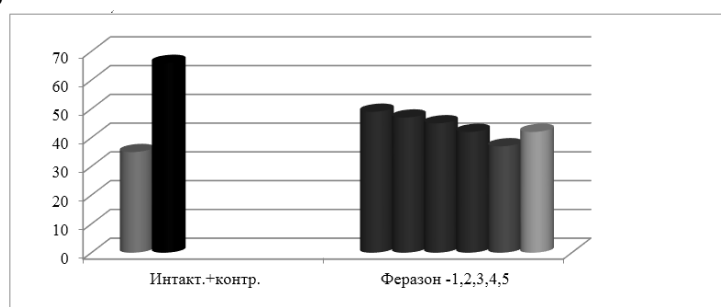


Рисунок 1. Влияние Феразона на антиоксическую функцию печени при токсическом гепатите: (1, 2, 3, 4. Феразон - 0,1; 0,15; 0,25; 0,35 г/кг), 5. Феразон + Липовитол (0,35-0,02 г/кг), 6. Карсил - 0,2 г/кг

Продолжительность гексилалового сна у контрольных животных по сравнению с интактными удлинялась на 80%, в сериях, леченных Феразоном в указанных дозах, продолжительность гексилалового сна по сравнению с контрольными животными уменьшалась на 29,2%, 32,3% и 38,6% соответственно, а в сериях, получавших Феразон-Липовитол, продолжительность сна была укорочена на 43%.

Таким образом, Феразон и Феразон-Липовитол на фоне интоксикации гепатотоксином улучшают антиоксическую функцию печени и по эффективности не уступают сравниваемому препарату Карсилу.

Известно, что при токсических поражениях печени в результате воздействия метаболитов СС14 на

мембраны гепатоцитов происходит нарушение липидного и жирового состава биослоя клеточных мембран.

Согласно результатам, представленным в таблице 2, месячное введение гепатотоксина у контрольных крыс вызывало выраженное повышение концентрации холестерина на 70%, триглицеридов – в 2,7 раза, общих липидов – на 81,5%, β-липопротеидов – на 62,5%, а уровень фосфолипидов снизился на 53%.

Месячное внутривидовое введение Феразона в дозе 0,25-0,35 г/кг массы оказало положительное влияние на вышеизложенные показатели по сравнению с контрольными животными.

Таблица 2.

Влияние испытуемых средств на показатели липидов на фоне СС14

Серия опытов и дозы в г/кг массы	Показатели липидов в:				
	ОХС-Ммоль/л	ТГ-Ммоль/л	ФЛ-Ммоль/л	ОЛ-г/л	β-липопротеиды
Интактные	1,7±0,01	0,95±0,002	3,2±0,05	7,6±0,04	32,5±1,22
СС14- 2 мл/кг через день 1 мес.					
Контрольные	2,89±0,02 P ≤ 0,001	3,3±0,01 P ≤ 0,001	1,5±0,03 P ≤ 0,001	13,8±0,25 P ≤ 0,001	52,8±1,01 P ≤ 0,05
Феразон-0,25 г/кг	1,86±0,02 P ≤ 0,001	2,0±0,025 P ≤ 0,001	2,6±0,01 P ≤ 0,001	9,0±0,55 P ≤ 0,05	33,9±1,06 P ≤ 0,05
Феразон-0,35 г/кг	1,76±0,02 P ≤ 0,001	1,65±0,011 P ≤ 0,001	2,7±0,04 P ≤ 0,001	8,6±0,7 P ≤ 0,001	30,3±0,81 P ≤ 0,05
Феразон-0,35 + Липовитол 0,04 г/кг	1,68±0,04 P ≤ 0,001	1,35±0,06 P ≤ 0,001	2,9±0,05 P ≤ 0,001	7,0±0,3 P ≤ 0,001	28,8±0,75 P ≤ 0,05
Карсил- 0,2 г/кг массы	2,0±0,01 P ≤ 0,001	2,3±0,06 P ≤ 0,001	3,2±0,025 P ≤ 0,001	8,8±0,3 P ≤ 0,001	35,6±1,2 P ≤ 0,05

Примечание: значение P для контрольных дано по отношению к интактным, а для опытных – по отношению к контрольным животным.

Концентрация холестерина снизилась на 35,6% и 39,1%, триглицеридов – на 39,4% и 50%, общих липидов – на 34,8% и 35,4%, β-липопротеидов – на 35,8% и 42,6%, тогда как уровень фосфолипидов повысился на 73,3% и 80% соответственно.

В то же время показатели липидного состава крови крыс, получавших Феразон + Липовитол, были значительно лучше по сравнению с Феразоном и Карсилом. Концентрация холестерина, триглицеридов, общих липидов и β-липопротеидов по сравнению с контрольными животными снижалась на 41,88%, 59%, 93,4% и 45,5% соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что подострая интоксикация СС14 сопровождается выра-

женными нарушениями ферментативной, антиоксидантной функции печени и липидного обмена. Месячное введение различных доз Феразона и Феразон + Липовитол в указанных дозах оказали положительное влияние на обмен ферментов, липидов и антиоксидантную функцию печени. Прежде всего, испытуемые средства достоверно снижали активность маркеров цитолитического синдрома (АсТ, АлТ) и холестаза (ЩФ), также нормализовали уровень липидов и улучшили антиоксидантную функцию печени, что, по всей вероятности, связано с гепатозащитными и смягчающими свойствами биологически активных веществ и эфирных масел состава испытуемых средств на токсическое воздействие гепатотоксина на печеночные клетки.

Список литературы:

1. Азонов Д.А. Фармакология гераниола: Автореф. канд. мед. наук. – Ленинград, 1987. – 16 с.
2. Азонов Д.А. Фармакология гераноретинола и эфирных масел: Дисс. д-ра мед. наук. – СПб., 1995. – 253 с.
3. Арчаков А.И., Карузина Н.Н. Молекулярные механизмы взаимодействия четыреххлористого углерода с мембранами эндоплазматического ретикулаума печени // Успехи гепатологии. – Рига: Зинатне, 1973. – Т. 4. – С. 39-59.
4. Блюгер А.Ф., Карташова О.Я. Моделирование патологических процессов в печени // Экспериментальная патология печени. Серия 16. – Рига: Зинатне, 1983. – С. 7-16.
5. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Влияние гепатотоксинов на активность органеллоспецифических ферментов и метаболизма липидов печени // Вопросы мед. химии. – 1984. – № 3. – С. 87-92.
6. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 14-21.
7. Гиполипидемические свойства гераноретинола и эфирных масел / Д.А. Азонов, А.К. Холов, Дж. Бобоев, Г.В. Розыкова. – Душанбе: Изд-во Истеъдод, 2015. – 146 с.
8. Изменение токсичности и иммунотоксичности тетрахлорметана и карбофоса под влиянием 2,4,6-трифенил-4н-селенопирана и их связь с Р-450-зависимой монооксигеназной системой / П.Ф. Забродский и др. // Эксперим. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 6. – С. 42-44.
9. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. – С. 122-131.

10. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Б.Е. Меньшикова и др. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
11. Печенкина И.Г. Влияние препаратов элеутерококка и женьшеня на концентрацию продуктов ПОЛ в ткани печени мышей при интоксикации CCL4 / И.Г. Печенкина // Сб. статей Междунар. науч.-практ. конф. «Роль медицины в развитии общества». – Уфа: ООО «Аэтерна», 2014. – С. 28-30.
12. Печенкина И.Г. Гистоморфологическая оценка гепатопротекторного действия фитоадаптогенов при токсическом поражении печени мышей четыреххлористым углеродом на фоне интенсивной физической нагрузки / И.Г. Печенкина, С.В. Козин, Д.В. Буланов // Вестник Волгогр. гос. мед. ун-та. – 2014. – Вып. 2 (50). – С. 78-81.
13. Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. Экстракт солянки холмовой (лохеин) – эффективная защита печени. – Томск: STT, 2000. – 113 с.
14. Чучалин В.С., Михалева Л.К., Саратиков А.С. Способ получения средства, обладающего гепатопротекторной активностью «Лохеина» // Патент № 225077. 2005. Бюл. № 12.
15. Чучалин В.С., Теплякова Е.М. Коррекция патологий гепатобилиарной системы комплексным растительным средством // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 52-57.
16. Shim J.Y., Kim M.H., Kim H.D., Ahn J.Y., Yun Y.S., Song J.Y. Protective action of the immunomodulator ginsan against carbon tetrachloride-induced liver injury via control of oxidative stress and the inflammatory response // Toxicology and Applied Pharmacology. 2010. Vol. 242. № 3. P. 318-325.