

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF GEPATOPROTEKTIV ACTION
OF KATATSYN AND GERANYL ON MODEL OF ACUTE TOXIC
DAMAGE OF THE LIVER (REPUBLIC OF UZBEKISTAN)**

**Hushbaktova Z.A.¹, Kurbanova N.N.², Inoyatova F.H.³, Aslanova A.H.⁴
(Republic of Uzbekistan) Email: Hushbaktova59@scientifictext.ru**

*¹Hushbaktova Zaynab Abdurakhmanovna - Lead Senior Scientist,
INSTITUTE OF CHEMISTRY OF VEGETABLE SUBSTANCES AT ACADEMY
OF SCIENCES*

REPUBLIC OF UZBEKISTAN;

*²Kurbanova Nodira Navruzovna - Senior Teacher,
DEPARTMENT OF MEDICAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY,
URGENCH BRANCH*

TASHKENT MEDICAL ACADEMY;

³Inoyatova Feruza Hidoyatovna - Doctor of biological Sciences, Professor;

*⁴Aslanova Aziza Hasanovna – Master,
DEPARTMENT OF MEDICAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY,
TASHKENT MEDICAL ACADEMY,
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN*

Abstract: *esearches are conducted on 75 rats males with acute toxic damage of a liver, conducted biochemical researches of blood serum on the biochemical analyzer. Experimental pharmacotherapy of acute toxic damage of a liver new drugs katatsyn and geranyl authentically reduced indicators of a cytolysis, a cholestasia, mesenchymal inflammation. Katatsyn and geranyl on gepatoprotektiv properties did not concede to a gepatoprotektor a karsil. Thus, vegetable flavonoids katatsyn and geranyl have the expressed gepatoprotektiv properties.*

Keywords: *rats, acute damage of a liver, gepatoprotektor, karsil, kavergal, katatsyn, geranyl.*

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОГО
ДЕЙСТВИЯ КАТАЦИНА И ГЕРАНИЛА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО
ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ**

**Хушбактова З.А.¹, Курбанова Н.Н.², Иноятова Ф.Х.³, Асланова А.Х.⁴
(Республика Узбекистан)**

*¹Хушбактова Зайнаб Абдурахмановна - ведущий научный сотрудник,
Институт химии растительных веществ при Академии наук
Республики Узбекистан;*

*²Курбанова Нодира Наврузовна – старший преподаватель,
кафедра медицинской и биологической химии,
Ургенчский филиал*

Ташкентская медицинская академия;

³*Иноятова Феруза Хидоятовна – доктор биологических наук, профессор;*

⁴*Асланова Азиза Хасановна – магистр,
кафедра медицинской и биологической химии,
Ташкентская медицинская академия,
г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Аннотация: *исследования проведены на 75 крысах-самцах с острым токсическим поражением печени, биохимические исследования сыворотки крови проводили на биохимическом анализаторе. Экспериментальная фармакотерапия острого токсического поражения печени новыми препаратами катацин и геранил достоверно снижала показатели цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления. Катацин и геранил по гепатопротективным свойствам не уступали гепатопротектору карсилу. Таким образом, растительные флавоноиды катацин и геранил обладают выраженными гепатопротективными свойствами.*

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

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]. Непосредственной причиной этой недостаточности при многих патологических состояниях является снижение поступления кислорода, дисбаланс окислительных процессов, активизация иммуноопосредованного и митохондриального путей апоптоза, факторов роста фибробластов, обуславливая необратимые процессы фиброзирования, приводящие к хронизации патологического процесса [12]. Повреждение и деструкция гепатоцитов являются пусковым моментом в активации других клеточных популяций, которые, в свою очередь, инициируют воспалительную реакцию, адаптивный иммунный ответ с развитием реактивного фиброза (цирроза) печени и гепатоцеллюлярного рака [13].

В настоящее время для лечения токсических поражений печени широко используются средства растительного происхождения [10, 12]. В связи с этим чрезвычайно важной является проблема медикаментозной коррекции поражений печени препаратами растительного происхождения (из флавоноидов, сапонинов, кумаринов, терпеноидов). Широкое применение нашли такие препараты, как кавергал, эссенциале, силибор, силимарин, фосфогливи 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 гепатопротекторов и изучение их механизма действия. Все вышеизложенное явилось объектом предстоящего исследования.

Цель работы: оценить эффективность новых отечественных препаратов (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

Для выполнения поставленной цели были проведены исследования на 60 половозрелых крысах-самцах. Модель острого токсического поражения (ОТГ) воспроизводили однократным введением гелиотрина в дозе 200 мг/кг массы тела животных у 75 крыс, 8 крыс составили интактную группу. Летальность на 1-3 сутки составила 13,3%. О развитии токсического гепатита судили по активности АЛТ и АСТ, содержания билирубина и его фракций в крови. На 3-и сутки введения токсиканта выжившие животные были разделены на 5 групп: 1) ОТГ+физиологический раствор в дозе 5 мл/кг массы тела (контрольная) - 15 крыс; 2) ОТГ+карсил (группа сравнения) - 13 крыс; 3) ОТГ+катацин - 13 крыс; 4) ОТГ+геранил - 13 крыс; 5) 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 (содержание альбуминов, протромбина, фракций билирубина, холестерина, активность ферментов аланин- (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), тимоловая проба) проводили на биохимическом анализаторе. Полученные данные обрабатывали методом статистики с использованием компьютерной программ Statistica 5. Достоверными их считали различие при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали развитие синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности у крыс с острым гелиотриновым гепатитом, что соответствует данным литературы. Следует сказать, что если показатели цитолитического синдрома резко проявлялись на 6-е сутки исследования, а затем выраженность их несколько уменьшалась, хотя все еще значительно достоверно превышали нормативные величины. Такая же динамика была отмечены и для показателя мезенхимального воспаления, тогда как показатели холестаза и печеночно-клеточной недостаточности несколько

возрастали и сохранялись 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. В этих условиях циркуляторная и метаболическая гипоксия обуславливают 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, и в первую очередь, СОД, 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 в АлАТ 2,76; 2,94; 1,85 и 2,86 раза, активность АсАТ под действием этих препаратов существенно не изменялась. Такая же динамика сохранялась и в дальнейшем. Уровень общего, связанного и свободного билирубина в 1,97; 2,11 и 1,8 раза при использовании катацина, 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, соответственно. При этом показатели мезенхимального воспаления статистически значимо снизились в 1,4; 1,56; 1,31 и 1,38 раза соответственно, при применении катацина, геранила, кавергала и карсила. Следует сказать, 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, соответственно. Необходимо отметить, что используемые гепатопротекторы повышали исходно низкий уровень альбумина в 1,29; 1,39; 1,41 и 1,31 раза в группах крыс с ОТГ, получавших катацин, геранил, кавергал и карсил, соответственно.

Более длительное применение (в течение 12 дней) вышеперечисленных препаратов также привело к снижению активности АЛТ в 2,1; 2,5; 1,38 и 2,06 раза, соответственно в группах, получавших катацин, геранил, кавергал и карсил. 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 получавших кавергал это снижение составило 1,22; 1,29 и 1,15 раза, при введении карсила – в 1,64; 2,16 и 1,29 раза, соответственно. 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, соответственно. Необходимо отметить, что используемые гепатопротекторы повышали исходно низкий уровень альбумина в 1,43; 1,47; 1,25 и 1,34 раза в группах крыс с ОТГ, получавших катацин, геранил, кавергал и карсил, соответственно. Показатели мезенхимального воспаления статистически значимо снизились в 1,87; 2,04; 1,22 и 1,45 раза соответственно, при применении катацина, геранила, кавергала и карсила. Если при продолжении введения катацина и геранила мы наблюдали некоторое усиление действия этих препаратов в коррекции цитолитического, холестатического синдромов, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности, то при использовании кавергала и карсила – некоторое снижение их эффективности. Несмотря на такие положительные эффекты вышеперечисленных препаратов, они не способствовали полному восстановлению функционально-метаболических параметров печени, так как они достоверно отличались от показателей интактных крыс.

На наш взгляд, это связано химической структурой этих соединений [4, 11]. Флавоноиды могут быть отнесены к неферментативным антиоксидантам, способным прямо или косвенно ослаблять или предупреждать клеточные повреждения, вызванные свободными радикалами [5]. 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. 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, обусловленные 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 максимальной уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность пролиферативного действия [10]. В исследованиях Абдуллаева Г.Р. (2016) у крыс с эмоционально-болевым стрессом было установлено снижение процессов перекисного окисления липидов при использовании катацина, препарат повышал энергетический потенциал клеток [1, 3]. Данный препарат обладает антигипоксическим действием при различных формах гипоксии и по своей активности превосходит известные антигипоксиканты. Изучение хронической токсичности катацина показало отсутствие кумулятивных свойств [7]. Проантоцианидин геранил проявил антигипоксические свойства на модели окклюзии сонной артерии [8]. Видимо, полученные нами более выраженные гепатопротективные свойства катацина и геранила связаны их антигипоксическим и антиоксидантным действием, они по своим гепатопротективным свойствам не уступают широко известному препарату карсил.

Выводы

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

2. Катацин и геранил по гепатопротективным свойствам не уступали гепатопротектору карсилу и существенно превосходили антигипоксиканта кавергала.

Список литературы / References

1. *Абдуллаев Г.Р.* Влияние катацина на процессы перекисного окисления липидов органов крыс в динамике развития стресса // *Узбекский биологический журнал*, 2016. № 3. С. 7-11.
2. *Азарова О.В., Галактионова Л.П.* Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия // *Химия растительного сырья*, 2012. № 4. С. 61-78.
3. *Алматов К.Т., Абдуллаев Г.Р.* Изменения энергетического метаболизма митохондрий печени крыс в динамике развития хронического эмоционально-болевого стресса и их коррекции катацином // *Узбекский биологический журнал*, 2016. № 2. С. 20-26.
4. *Доркина Е.Г.* Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2004. № 6. С. 41-44.

5. *Зверев Я.Ф.* Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2017. Т. 15. № 4. С. 5-15.
6. *Мехтиева С.Н., Оковитый С.В., Мехтиева О.А.* Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта // *Лечащий врач*, 2016. № 8. С. 44-53.
7. *Назруллаев А.М., Мирзаахмедов Б.М.* Исследование хронической токсичности препарата катацин // *Узбекский биологический журнал*, 2016. № 2. С. 26-29.
8. *Новиков В.Е., Климкина Е.И.* Фармакология гепатопротекторов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2005. Т. 4. № 1. С. 2-20.
9. *Скакун Н.П., Шматько В.В., Охримович Л.М.* Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь, 1995. 272 с.
10. *Ушкалова Е.А.* Проблемы применения гепатопротекторов // *Фарматека*, 2004. № 4. С. 45-55.
11. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. М., 1999. 864 с.
12. *Ширинова И.А., Нуридинов Ш.Ш., Клемешева Л.С., Алматов К.Т.* Влияние катацина на обмен липидов в крови и печени крыс // *Узбекский биологический журнал*, 2009. № 3. С. 7-11.
13. *Agati G., Azzarello E., Pollastri S., Tattini M.* Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance // *Plant Science*, 2012. Vol. 196. P. 67-76.