

ГЕПАТОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТИМУСОЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Х.Ж. Махмадалиев, А.О. Калдыбаева, А.А. Абдусаматов

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

Изучено влияние стимусола (экстракт корня солодки+мумиё) на процессы перекисного окисления липидов и желчеобразовательную функцию печени при хроническом токсическом гепатите. Установлено, что стимусол при хроническом отравлении гелиотрином оказывает*антиоксидантное и желчегонное действие, нормализуя состав жёлчи. По гепатозащитному действию препарат не уступает известному гепатопротектору силибору.

Ключевые слова: стимусол, хронический токсический гепатит, конъюгированные диены, диенкетоны, желчевыделение.

В настоящее время остаётся высокой потребностью в гепатопротекторных средствах, повышающих резистентность печени к действию химических агентов и нормализующих её метаболизм в условиях напряжения детоксицирующей функции. Исследованиями последних лет подтверждена целесообразность применения фитопрепаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами, использование которых способствует уменьшению синдрома цитолиза гепатоцитов, нормализации или существенному улучшению гликогенообразующей способности печени, усилению дезинтоксикационной, пигментообразующей, экскреторной функций [1]. Помимо цитолитического синдрома, важную роль в генезе заболеваний печени и желчевыводящих путей играют холестаза и нарушения реологических свойств жёлчи, приводящие к снижению секреторной и метаболической функций печени, нарушению детоксикации экзо- и эндотоксинов [2].

В связи со сказанным изыскание новых лекарственных средств растительного и природного происхождения, сочетающих гепатопротекторную и желчегонную активность, является одной из актуальных задач современной медицины.

Целью данной работы явилось изучение влияния стимусола на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и желчеобразовательную функцию печени при хроническом токсическом гепатите.

Материал и методы. Стимусол - условное название препарата, который является биоактивной композицией, состоящей из сухого экстракта корня солодки голой и му

миё в соотношении 1:1. Мумиё - природный смолоподобный продукт, представляющий собой бесформенные куски с неравномерной ячеистой или гладкой поверхностью, твёрдой или упругой консистенции, обладает характерным бальзамическим запахом [3]. Биоактивная композиция стимусол была разработана учёными Ташкентского фармацевтического института [4].

Эксперименты проведены на 45 белоголовых крысах-самцах массой 180—210 г. При изучении процессов ПОЛ было использовано 21 животное, а при изучении желчеобразовательной функции печени — 24 животных. Хронический токсический гепатит вызывали внутрибрюшинным введением гелиотрина в дозе 10 мг/кг в течение первой недели с последующим убыванием дозы гепатотоксина: вторая неделя — 7,5 мг/кг и третья — 5 мг/кг [5]. Гепатозащитную активность стимусола сравнивали с таковой силибора. Экспериментальные животные были разделены на четыре группы: 1-я - интактные, здоровым крысам давали воду и внутрибрюшинно вводили изотонический раствор хлорида натрия в течение одного месяца; 2-я — контрольные, животным внутрибрюшинно вводили гелиотрин; 3-я - подопытные, перорально через зонд вводили стимусол в дозе 10 мг/кг + гелиотрин; 4-я - группа сравнения, перорально через зонд вводили силибор в дозе 100 мг/кг + гелиотрин.

Исследуемые препараты вводили предварительно с профилактической целью в течение 5 дней, затем одновременно с гепатотоксином в течение 25 дней. После последнего введения препаратов животных

декапитировали, соблюдая условия эвтаназии, извлекали печень общепринятыми методами. В гомогенате ткани печени определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) [6], малонового диальдегида (МДА) [7] и активность ферментов антиоксидантной системы — каталазы [8] и супероксиддисмутазы (СОД) [9].

С целью изучения желчевыделительной функции печени [10] в жёлчи животных определяли уровень жёлчных кислот, холестерина и билирубина [11]. Холестерин/билирубиновый коэффициент рассчитывали как отношение суммы жёлчных кислот к общему количеству холестерина.

Полученные результаты обработали методом вариационной статистики при $p < 0,05$ [12].

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что у животных хронический токсический гепатит проявляется общей слабостью, взъерошенностью, уменьшением блеска шерсти, вздутием живота, развитием асцита, и в 40-45 % случаев соответственно наступал смертельный исход. Под влиянием гепатотоксина-гелиотрина одновременно с нарушениями общего состояния животных в ткани печени отмечалось повышение содержания ДК и МДА. Одновременно с накоплением продуктов ПОЛ происходило снижение активности СОД и каталазы соответственно на 64 и 42 % по отношению к результатам, полученным у животных интактной группы (табл. 1). В свою очередь, снижение активности ферментов антиоксидантной системы, по-видимому, приводит к образованию супероксидного аниона. Этот радикал, вступая в реак

цию с перекисью водорода, увеличивает образование реактогенного кислорода и гидроксильного радикала. Образовавшиеся радикалы вызывают деструкцию биомембран гепатоцитов и приводят к развитию белковой и жировой дистрофии клеток печени [13]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гелиотрин, как и другие гепатотоксины, обладает прооксидантным действием, усиливает синдром цитолиза и приводит к нарушению метаболических процессов печени.

Наряду с усилением процессов ПОЛ и снижением антиоксидантной защиты организма, отмечается нарушение желчеобразовательной функции печени, что, в свою очередь, приводит к развитию синдрома холестаза. У животных контрольной группы отмечается снижение интенсивности выделения жёлчи за каждый час наблюдения, которое проводилось в течение 4 часов. Так, общее количество выделенной жёлчи за 4 часа снижалось на 51,3 % по отношению к таковому у животных интактной группы. Обнаруживались резкие сдвиги в химическом составе выделенной жёлчи: снижалось содержание жёлчных кислот на 54,8 %, холестерина на 55,5 % и билирубина на 70,6 % (табл. 2 и 3). Эти нарушения под действием гелиотрина, вероятно, связаны с угнетением синтеза холестерина, жёлчных кислот и билирубина, а также с ингибированием фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы [14].

Введение стимулола или силибора препятствует возникновению нарушений антиоксидантной системы и желчеобразовательной функции печени. Применение стимуло-

Таблица 1. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крыс-самцов разных групп ($M \pm m$)

Группа животных	n	Конъюгированные диены, D/1 мг липида	Конъюгированные диенкетоны, D/1 мг липида	МДА, нмоль/1 г ткани	СОД, ЕД/(мг белка мин)	Каталаза, нмоль/(мг белка мин)
Интактные (изотония, раствор NaCl)	6	0,450±0,023	0,224±0,014	36,10±1,01	1,45±0,08	0,430±0,016
Контрольные (гелиотрин в течение 1 мес)	5	0,7360±0,0217	0,397±0,028	71,30±1,14	0,520±0,042	0,250±0,019
Подопытные (стимулол + гелиотрин)	5	0,488±0,030	0,245±0,020	42,2±1,2	0,910±0,037	0,038±0,019
Сравнения (силибор + гелиотоин)	5	0,560±0,024	0,254±0,021	46,80±1,74	0,89±0,07	0,34±0,02

Примечание. $p < 0,05$; n - количество животных.

Таблиця 2. Влияние стимулоса на интенсивность секреции жёлчи (n=6; M±m)

Группа животных	Интенсивность секреции жёлчи, мг/ 100 г за мин, в период, ч				Общее количество выделенной жёлчи, мг/100 г за 4 ч
	1	2	3	4	
Интактные (изотония, раствор NaCl)	4,00±0,23	4,20±0,23	4,20±0,22	4,10±0,22	985±56
Контрольные (гелиотрин в течение 1 мес)	2,00±0,16	2,10±0,18	2,20±0,11	2,00±0,13	505±32
Подопытные (стимусол + гелиотрин)	4,40±0,25	4,80±0,18	4,80±0,18	5,10±0,16	1144±29
Сравнения (силибор + гелиотиин)	2,80±0,22	3,00±0,41	3,90±0,52	3,80±0,45	811±69

Таблиця 3. Влияние стимулоса на химический состав жёлчи (n 6) (M ± m), мг/мин

Группа животных	Жёлчные кислоты	Холестерин	Билирубин	Холатохолестериновый коэффициент
Интактные (изотония, раствор NaCl)	16,42±0,61	0,144±0,006	0,058±0,003	114,00±5,00
Контрольные (гелиотрин в течение 1 мес)	5,42±0,58	0,064±0,007	0,017±0,002	83,00±1,40
Подопытные (стимусол + гелиотрин)	11,26±0,83	0,113±0,007	0,057±0,002	100,00±10,36
Сравнения (силибор + гелиотиин)	7,20±0,67	0,079±0,011	0,0340±0,0042	93,00±8,96

Стимусол, как и силибор, в эксперимен-

уменьшению содержания конъюгированных диенов на 33,7 % и диенкетон на 38,3 %. Снижался также уровень МДА на 40,4 %. Уменьшение содержания продуктов ПОЛ связано с активацией ферментов СОД и каталазы (соответственно на 75 и 52 % по отношению к результатам у животных контрольной группы), см. табл. 1. В то же время под влиянием гепатопротектора силибора активность этих энзимов усиливалась на 71 и 36 % соответственно. Следует отметить, что стимусол, состоящий из экстракта корня солодки и мумиё, аналогично силибору обладает антиоксидантным действием и препятствует усилению интенсивности процессов ПОЛ. Антиоксидантное действие стимулоса, по-видимому, связано с наличием в его составе биологически активных веществ: корень солодки и мумиё содержат активные биомолекулы, флавоноидные соединения, аминокислоты и витамины. Большинство этих веществ обладают прямым и косвенным антиоксидантным действием. Вероятно, эти вещества приводят к усилению активности ферментов и повышению функции антиоксидантной системы организма. Помимо этого, указанные вещества обладают противовоспалительным, желчегонным, иммуномодулирующим действием и повышающим регенераторный потенциал клеток печени [3, 4].

те оказывал выраженное гепатопротекторное действие, уменьшая синдром холестаза. Под влиянием этого препарата общее количество выделенной жёлчи за 4 часа увеличилось на 126 %, повышалась секреция жёлчных кислот на 107 %, холестерина на 76,5 % и билирубина на 235 % по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы (табл. 2 и 3). Под действием силибора изучаемые показатели были менее выражены.

Гепатопротекторная и желчегонная активность стимулоса, вероятно, связана с синергизмом биоактивных лигандов, содержащихся в составе корня солодки и мумиё. Биоактивный лиганд - глицирризин - образует комплекс с цитохромом P450, ингибируя инактивацию изолированного цитохрома P450KLM2 и вызывая образование гемопротейна. Кроме того, изучаемый биофлавоноид предотвращает разрушение естественного антиоксиданта - глутатиона [15]. По-видимому, стимусол повышает активность микросомальных ферментов печени и стимулирует синтез жёлчных кислот, холестерина и повышает конъюгацию билирубина.

Таким образом, биоактивная композиция из экстракта корня солодки и мумиё, условно названная препаратом «Стимусол», обладает выраженным гепатозащитным и

ла в течение одного месяца привело к желчегонным действием при хроническом композиция не уступает известному гепато- токсическом гепатите. По этим эффектам протектору - силибору.

Литература

1. Влияние экстракта корня цикория на морфофункциональное состояние печени у крыс с токсическим гепатитом / С.Г. Крылова, Л.А. Ефимова, З.К. Вымятина, Е.П. Зуева // Эксперим. клин, фармакол. - 2006. - № 6. - С. 34-36.
2. Чучалин В.С. Коррекция патологий гепатобилиарной системы комплексным растительным средством / В.С. Чучалин, Е.М. Теплякова // Вул. сиб. медицины. - 2007. - № 4. - С. 52—57.
3. Фролова Л.Н. Химический состав, методы определения подлинности и доброкачественности мумие (обзор) / Л.Н. Фролова, Т.Л. Киселева // Хим.-фарм. журн. - 1996. - № 8. - С. 49-53.
4. Эрназаров О.М., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. и др. Положительное решение от 26.08.1996 г. навыдачу предварительного патента Республики Узбекистан по заявке ИНДР 96006371. «Таблетки стимусола».
5. Абдуллаев Н.Х. Печень при интоксикациях гепатотропными ядами / Н.Х. Абдуллаев, Х.Я. Каримов. — Ташкент: Медицина, 1989. — 98 с.
6. Шилина Н.К. Количественное определение продуктов перекисного окисления липидов сыворотки крови практически здоровых лиц методом спектроскопии / Н.К. Шилина, Г.В. Чер- навина, Л.А. Маслова // Лаб. дело. - 1978. - № 3. - С. 140-142.
7. Кричевская А.А. Изменение перекисного окисления и содержание фосфолипидов в мозге при гипероксии и защитное действие / А.А. Кричевская, А.И. Лукаш, Н.А. Кесельман // Укр. биохим. журн. - 1976. - № 2. - С. 190-194.
8. Метод определения активности каталазы / А.М. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.
9. Гуревич В.С. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмута- тазы / В.С. Гуревич, К.Н. Конторщикова, Л.В. Шатилина // Лаб. дело. - 1990. - № 4. - С. 44-47.
10. Скакун Н.П. Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина / Н.П. Скакун // Пробл. эндокринол. и гормонотерапии. - 1956. - № 6. - С. 75-80.
11. Дрогозов С.М. Нарушение интенсивности желчеотделения и химического состава при дистро- фии печени, вызванной СС14 / С.М. Дрогозов // Вопросы мед. химии. - 1971. - № 4. - С. 397-401.
12. Стрелков Р.В. Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фарма- кологического эффекта / Р.В. Стрелков // Фармакол. и токсикол. - 1986. - № 4. - С. 100-104.
13. Токаев Э.С. Биологически активные вещества, улучшающие функциональное состояние печени / Э.С. Токаев, Н.П. Блохина, Е.А. Некрасов // Вопросы питания. - 2007. - № 4. — С. 4-9.
14. Хакимов З.З. Сравнительное изучение влияния гепатопротекторов на активность суперок- сиддисмутаза и каталазы печени при хроническом гепатите / З.З. Хакимов, Е.Б. Зуева, А.Х. Рах- манов // Доклады АН Республики Узбекистан. - 1990. - № 10. - С. 56-57.
15. Хакимов З.З. Влияние гелиотрина на экскреторную функцию печени и химический состав желчи / З.З. Хакимов, О.В. Лубенцова, Ш.Д. Аскарова // Мед. журн. Узбекистана. - 1988. - № 4. — С. 44—46.
16. Абдурахмонова, Н. Х., Ю. К. Джаббарова, and X. З. Турсунов. "КЛИНИКО- ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ." *Врач-аспирант* 43.6.3 (2010): 382-389.
17. Аскаръянц, В. П., X. X. Ахроров, and Ф. А. Мустакимова. "Влияние тиреоидных гормонов на нервную систему." *Medicus* 1 (2018): 11-13.
18. Хасанов, X. З., Жумаев, О. А., Акбарова, М. С., & Сабиров, Ш. Ю. (2017). *Результаты хирургического лечения лекарственного устойчивого туберкулеза легких при различных сроках антибактериальной подготовки. Молодой ученый, (16), 97-100.*
19. Хайбуллина, З. Р., У. К. Ибрагимов, and В. П. Аскаръянц. "Современные концепции механизма действия антиоксидантов и некоторые аспекты использования кислорода в живых клетках." *Вестник врача общей практики (Самарканд)* 3-4 (2010): 100-102.
20. Шукурова, Н., and Ф. А. Бабаджанова. "Изучение функциональных особенностей сердечной деятельности." *Actual scientific research* 2018. 2018.

ГЕПАТОЗАХИСНА ДІЯ СТИМУСОЛУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТА

Х.Ж. Махмадаев, А.О. Калдибаева, А.А. Абдусаматов

Вивчено вплив стимусолу (екстракт кореня солодки+мумійо) на процеси перекисного окис- нення ліпідів і жовчоутворювальну функцію печінки при хронічному токсичному гепатиті. Вста- новлено, що стимусол при хронічному отруєнні геліотрином справляє антиоксидантну і жовчо- бинну дію, нормалізуючи склад жовчі. Загепатозахисною дією препарат не поступається вщому гепатопротектору силхбору.

Ключові слова: стимусол, хронічний токсичний гепатит, кон'юговані дієти, дієткетоні. жовчовиділення.

THE HEPATOPROTECTION EFFECT OF STIMUSOL AT CHRONIC TOXIC HEPATITIS

H.J. Mahmaliev, A.O. Kaldibayeva, A.A. Abdusamatov

The influence of stimusol (extract radix Glycyrrhiza+mumie) on lipid peroxidation processes and synthesis of gall in the liver at chronic toxic hepatitis were researched. It was determined that stimusol during chronic poisoning with heliotrine made antioxidant and choloretic action. Normalize of gall contains. It didn't give up to famous, silibor by hepatoprotector action.

Key words: stimusol, chronic toxic hepatitis, conjunctive dienes and dien ketones, jaundice.

Поступила 16.02.10