

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТИМУСОЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

С.Д.Аминов, А. О. Калдыбаева,

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика
Узбекистан

В настоящее время в клинике остается высокой потребность в гепатопротекторных средствах, повышающих резистентность печени к действию химических агентов и нормализующих ее 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 функции [6]. Помимо цитолитического синдрома важную роль в генезе заболеваний печени и желчевыводящих путей играют холестаза и нарушения реологических свойств желчи, приводящие к снижению секреторной и метаболической функции печени, нарушению детоксикации экзо- и эндотоксинов [13].

В связи с этим, изыскание новых лекарственных средств растительного и природного происхождения, сочетающих гепатопротекторную и желчегонную активность является одним из актуальных задач современной медицины.

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

Материалы и методы

Впервые нами проведены исследования антиоксидантного и желчегонного действия стимусола при хроническом токсическом гепатите. Стимусол это условное название препарата, который является биоактивной композицией состоящий из сухого экстракта корня солодки голой и мумие в соотношении 1:1. Мумие - природный смолоподобный продукт, представляющий собой бесформенные куски с неравномерно-ячеистой или гладкой поверхностью, твердой или упругой консистенции, обладающие характерным бальзамическим запахом [10]. Данная биоактивная композиция - стимусол был разработан учеными Ташкентского Фармацевтического института [15].

Эксперименты проведены на 45 белоголовых крысах - самцах массой 150-210 г. Хронический токсический гепатит вызывали путём внутрибрюшинным введением гелиотрина в дозе 10 мг/кг в течение одной недели с последующим убыванием дозы гепатотоксина: вторая неделя 7,5 мг/кг и третья неделя 5 мг/кг [1]. Гепатозащитная активность стимусола

изучалось в сравнении силибором. Экспериментальные животные были распределены на 4 группы:

1 - интактные, здоровым крысам давали физиологический раствор хлорида натрия перорально в течение одного месяца.

2 - контрольные, животным внутрибрюшинно вводился гелиотрин.

3 - опытные, перорально через зонд вводили стимусол в дозе 10 мг/кг+гелиотрин.

4 - 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 [14], малонового диальдегида [5] и активность ферментов антиоксидантной системы - каталазы (КТ) [4] и супероксиддисмутазы (СОД) [2].

Желчевыделительную функцию печени изучали по методу Скакун Н.П. [7]. В желчи животных определяли уровень желчных кислот, холестерина и билирубина [3]. Холатохолестериновый коэффициент рассчитывали как отношения суммы желчных кислот к общему количеству холестерина.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики при $P=0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

Полученные результаты проведенных исследований показали, что у животных с хроническим токсическим гепатитом отмечается общая слабость, взъерошенность, уменьшение блеска шерсти, вздутие живота, развития асцита и у 40-45 % отмечается смертельный исход. Под влиянием гепатотоксина - гелиотрина с нарушениями общего состояния животных в ткани печени отмечается повышение содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Одновременно с накоплением продуктов перекисного окисления липидов наблюдается снижение активности СОД и КТ соответственно на 64 и 42 % по отношению к результатам животных интактной группы (таблица 1). Снижение активности ферментов антиоксидантной системы в свою очередь, приводит к образованию супероксидного аниона, этот радикал вступая в реакцию перекисью водорода увеличивает образование реактогенного кислорода и гидроксильного радикала. Образовавшийся эти радикалы вызывают деструкцию биомембран гепатоцитов и приводят к развитию белковой и жировой дистрофии клеток печени [И]. Полученные эти 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, это в свою очередь приводит к развитию синдрома холестаза. У животных контрольной группы отмечается снижение интенсивности выделения желчи как по часам и так за 4 часа наблюдения. Общее количество выделенной желчи за 4 часа снижалась на

51,3 % по отношению показателям животных интактной группы. Обнаруживалось резкие сдвиги химическом составе выделенной желчи. Снижалось содержание желчных кислот на 54,8 %, холестерина - 55,5 % и билирубина - 70,6 % (таблица 2, 3). Эти нарушения под действием гелиотрина вероятно, связаны с угнетением синтеза холестерина, Желчных кислот и билирубина, а также с ингибированием фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы [12].

Таблица 1

Влияние стимусола на показатели перекисного окисления липидов
($M \pm m$, $P - 0,05$, $n=6$)

Условия эксперимента	п	Конъюгированные диены D/1 мг липида	Конъюгированные диенкетоны D/1 мг липида	МДА нмоль/1г ткани	СОД усл. ЕД/мин.мг. белка	Каталаза нмоль/мин. мг. Белка
1. Интактная (физ. Р-р)	6	0,450±0,023	0,224±0,014	36,1±1,01	1,45±0,08	0,43±0,016
2. Контроль (гелиотрин в теч. 1 мес.)	5	0,736±0,0217	0,397±0,028	71,3±1,14	0,52±0,042	0,25±0,019
3. Стимусол + гелиторин	5	0,488±0,03	0,245±0,02	42,2±1,2	0,91±0,037	0,38±0,019
4. Силибор + гелиотрин	5	0,560±0,024	0,254±0,021	46,8±1,74	0,89±0,07	0,34±0,02

Введение стимусола и силибора с профилактической целью препятствуют к резким нарушениям антиоксидантной системы и желчеобразовательную функцию печени. В результате применения стимусола в течение одного месяца привело к уменьшению содержание конъюгированных диенов на 33,7 % и диенкетонов на 38,3 %. Снижался уровень малонового диальдегида на 40,4%. Уменьшения содержания продуктов ПОЛ связан с активацией ферментов СОД и КТ соответственно на 75 и 52 % по отношению к результатом животных контрольной группы (таблица 1). Тогда как, под влиянием гепатопротектора - силибор усиливалась активность этих энзимов на 71 % и 36 %. Если учесть этот факт, то стимусол состоящий из экстракта корня солодки и мумие, аналогично силибору оказывают антиоксидантное действие и препятствуют к усилению интенсивности процесса ПОЛ. Антиоксидантное действие стимусола повидимому, связан с наличием в составе биологически активных веществ, так как, в составе корня солодки и мумие содержится активные биологические вещества, флавоноидные соединения, аминокислоты и витаминные вещества. 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, эти вещества обладают противовоспалительным, желчегонным, иммуномодулирующим действиям и повышающим регенераторный потенциал клеток печени [10, 15].

Стимусол как силибор оказывал выраженное гепатопротекторное действие

уменьшая синдром холестаза. Под влиянием этого препарата общее количество выделенной желчи за 4 часа увеличился на 1,26 раза, повышалась секреция желчных кислот на 1,07 раза, холестерина - 76,5 % и билирубина на 2,35 раза по сравнению показателями животных контрольной группы (таблица 2, 3). Под действием гепатопротектора силибора эти показатели были менее выражены.

Таблица 2

Влияние стимусола на интенсивность секреции желчи ($M \pm t$; $n=6, p=0,05$)

Условия эксперимента	Интенсивность секреции желчи мг/мин. 100 г веса				Общее количество выделенной желчи (мг/100 г) за 4 ч
	1-час	2-час	3-час	4-час	
1. Интактная (физ. Р-р)	4,0±0,23	4,2±0,23	4,2±0,22	4,1±0,22	985±56
2. Контроль (гелиотрин в теч. 1 мес.)	2,0±0,16	2,1±0,18	2,2±0,11	2,0±0,13	505±32
3. Стимусол + гелиторин	4,4±0,25	4,8±0,18	4,8±0,18	5,1±0,16	1144±29
4. Силибор + гелиотрин	2,8±0,22	3,0±0,41	3,9±0,52	3,8±0,45	811±69

Таблица 3

Влияние стимусола на химический состав желчи ($M \pm t$; $n=6, p=0,05$)

Условия эксперимента	Общее количество мг/мин. 100 г за 4 часа			Холато/холестериновый коэффициент
	Желчные кислоты	Холестерин	Билирубин	
1. Интактная (физ. Р-р)	16,42±0,61	0,144±0,006	0,058±0,003	114±5,0
2. Контроль (гелиотрин в теч. 1 мес.)	5,42±0,58	0,064±0,007	0,017±0,002	83±1,4
3. Стимусол +	11,26±0,83	0,113±0,007	0,057±0,002	100±10,36

гелиторин				
4. Силибор + гелиотрин	7,2±0,67	0,079±0,011	0,034±0,0042	93±8,96

Гепатопротекторная и желчегонная активность стимусола вероятно связана с синергизмом биоактивных лиганд содержащих в составе корня солодки и мумие. Биоактивная лиганда - глицирризин образует комплекс с цитохромом P450, ингибируя инактивацию изолированного цитохрома P450KLM2 и вызывая образование гемопротейна. Помимо этого, этот биофлаванонид предотвращает разрушение естественного антиоксиданта - глутатиона [9]. По-видимому, стимусол повышает активность микросомальных ферментов печени и стимулирует синтез желчных кислот, холестерина и повышает конъюгацию билирубина.

Таким образом, биоактивная композиция из экстракта корня солодки и мумие условно названный препарат - стимусол обладает выраженным гепатозащитным и желчегонным действием при хроническом токсическом гепатите. По этим эффектам он не уступал гепатопротектору - силибор.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я.* Печень при интоксикациях гепатотропными ядами. Ташкент. Медицина. - 1989. - 98 с.
2. *Гуревич В.С., Конторщикова К.Н., Шаталина Л.В.* Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы // Лабораторное дело. - 1990. - №4. - С.44-47.
3. *Дроговоз С.М.* Нарушение интенсивности желчеотделения и химического состава при дистрофии печени, вызванной CCl_4 // Вопросы медицинской химии. - 1971. - № 4. - С.397-401.
4. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., и другие.* Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. -1988. - № 1. - С. 16-18.
5. *Кричевская А.А., Лукаш А.И., Кесельман Н.А.* Изменение перекисного окисления и содержание фосфолипидов в мозге при гипероксии и защитное действие // Украинский биохимический журнал. - 1976. - № 2. - С. 190-194.
6. *Крылова С.Г., Ефимова Л.А., Вымятина З.К., Зуева Е.П.* Влияние экстракта корня цикория на морфофункциональное состояние печени у крыс с токсическим гепатитом // Экспериментальная и клиническая фармакология. -2006.-№6.-С.34-36.
7. *Скаун Н.П.* Нейро-гуморальный механизм желчегонного действия инсулина // Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. - 1956. - № 6. - С.75-80.
8. *Стрелков Р.Б.* Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта // Фармакология и токсикология. - Москва. - 1986. - № 4. - С.100-104.
9. *Токаев Э.С., Блохина Н.П., Некрасов Е.А.* Биологически активные вещества, улучшающие функциональное состояние печени // Вопросы питания. - 2007. - № 4. - С.4-9.
10. *Фролова Л.Н., Киселева Т.Л.* Химический состав, методы определения подлинности и доброкачественности мумие (обзор) // Химикофармацевтический журнал. - 1996. - № 8. - С.49-53.
11. *Хакимов З.З., Зуева Е.Б., Бауманов А.Х.* Сравнительное изучение влияния

гепатопротекторов на активность супероксиддисмутазы и каталазы печени при хроническом гепатите // Доклады АН РУз. - 1990. - № 10. - С.56-57.

12. *Хакимов З.З., Лубенцова О.В., Аскарлова Ш.Д.* Влияние гелиотрина на экскреторную функцию печени и химический состав желчи // Медицинский журнал Узбекистана. - 1988. - № 4. - С.44-46.

13. *Чучалин В.С., Теплякова Е.М.* Коррекция патологий гепатобилиарной системы комплексным растительным средством // Бюллетень сибирской медицины. - 2007. - № 4. - С.52-57.

14. *Шилина Н.К., Чернавина Г.В., Маслова Л.А.* Количественное определение продуктов перекисного окисления липидов сыворотки крови практически здоровых лиц методом спектроскопии // Лабораторное дело. - 1978. - № 3. - С.140-142.

15. *Эрназаров О.М., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М., и др.* Положительное решение от 26.08.1996 г. на выдачу предварительного патента РУз. по заявке IHPD 96006371. «Таблетки стимусола».

16. Мордухович, Анна Семеновна, Юлдуз Касымовна Джаббарова, and Жанна Евгеньевна Пахомова. Взаимоотношения матери и плода при железодефицитной анемии. Изд-во им. Ибн Сины, 1991.

17. Джаббарова, Юлдуз Касымовна, Шоира Толкуновна Исмоилова, and Дилором Абдуллаевна Мусаходжаева. "Значение цитокинов в патогенезе преэклампсии у беременных с железодефицитной анемией." Журнал акушерства и женских болезней 68.5 (2019): 37-44.

18. Бабажанова, Ш. Д., А. С. Любич, and Ю. К. Джаббарова. "Факторы, способствовавшие неблагоприятному исходу при преэклампсии." Фундаментальная и клиническая медицина 6.1 (2021): 27-31.

19. Шукуров, Ф. И., and Ю. К. Джаббарова. "Оценка овариального резерва у женщин с бесплодием, обусловленным структурными патологиями яичников, перенесших эндохирургические операции." (2016).

20. Askaryants, V. P., Kh Kh Akhrorov, and F. A. Mustakimova. "THE INFLUENCE OF THYROID HORMONES ON THE NERVOUS SYSTEM." International medical scientific journal (2015): 13.

21. Шукурова, Н., and Ф. А. Бабаджанова. "Изучение функциональных особенностей сердечной деятельности." Actual scientific research 2018. 2018.

Изучение гепатопротекторное действие стимусола при хроническом токсическом гепатите

Резюме

Изучено влияние стимусола (экстракт корня солодки+мумие) на процессы перекисного окисления липидов и желчеобразовательную функцию печени при хроническом токсическом гепатите. Установлено, что стимусол при хроническом отравлении гелиотрином оказывал антиоксидантное и желчегонное действия. Нормализовал состав желчи. По гепатозащитному действию не уступал известному гепатопротектору силибор.

Ключевые слова: стимусол, корень солодки, мумие, силибор, хронический токсический гепатит, конъюгированные диены, диенкетоны, малоновый диальдегид, каталаза, супероксиддисмутаза, желчевыделение, желчные кислоты, холестерин, билирубин.

**The study hepatoprotector effect of stimusol at
the chronic toxic hepatitis**

Summary

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 stimulusol during chronic poisoning with heliotrine made antioxidant and choleric action. Normalization of gall contains. It didn't give up to famous, silibor by hepatoprotector action.

Key words: stimulusol, liquorice, mummy, silibor, chronic toxic hepatitis, conjunctive diens and dien ketones, catalase, superoxiddismutase, jaundice, gall acids, cholesterol, malonaidehyde, bilirubin.