

10-1-2018

THE EFFECT OF NEW HEPATOPROTECTORS ON THE DETOXIFYING FUNCTION OF THE RAT LIVER IN ITS ACUTE TOXIC DAMAGE

F.Kh. Inoyatova

Tashkent Medical Academy, Tashkent, 100104, Uzbekistan, rio-tma@mail.ru

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/tma>

Recommended Citation

Inoyatova, F.Kh. (2018) "THE EFFECT OF NEW HEPATOPROTECTORS ON THE DETOXIFYING FUNCTION OF THE RAT LIVER IN ITS ACUTE TOXIC DAMAGE," *Central Asian Journal of Medicine*: Vol. 2018 : Iss. 3 , Article 7.
Available at: <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2018/iss3/7>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Central Asian Journal of Medicine by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact brownman91@mail.ru.

Title of the article in the Uzbek language:

**КАЛАМУШЛАРНИНГ ЖИГАРИНИ
ДЕТОКСИКАЦИЯ ВАЗИФАСИГА ЎТКИР
ТОКСИК ШИКАСТЛАНИШДА ЯНГИ
ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛАР ТАЪСИРИ**

Title of the article in Russian language:

**ВЛИЯНИЕ НОВЫХ
ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ НА
ДЕТОКСИЦИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ
ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЕЕ ОСТРОМ
ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ**

**THE EFFECT OF NEW HEPATOPROTECTORS ON THE DETOXIFYING FUNCTION
OF THE RAT LIVER IN ITS ACUTE TOXIC DAMAGE**

Inoyatova F.Kh.¹, Rakhmanov A.Kh.¹, Kurbanova N.N.¹, Aslanova A.Kh.¹

¹Tashkent Medical Academy

Maqola to'g'risida ma'lumot

Qabul qilindi: 2018 y, iyul
Chop etildi: 2018 y, sentyabr
Kalit sўzlar: каламушлар,
токсик жигар шикастланиши,
янги гепатопротекторлар
кавергал, геранил, катацин.

АННОТАЦИЯ

Мақсад: янги гепатопротекторлар кавергал, геранила ва катацина ўткир жигар шикастланиши моделини детоксикация қилувчи таъсирнинг молекуляр механизларини қиёсий ўрганиш. **Материал ва усул-лар:** 52 та эркак каламушларда 200 мг/кг дозада битта гелиотрин юбориш йўли билан актив токсик шикастланиш модели ишлаб чиқилди, 8 та каламуш интактнон гуруҳ сифатида хизмат қилди. **Натижа:** ўткир токсик жигар шикастланишининг экспериментал фармакотерапияси янги препаратлар ёрдамида катацин ва геранил этаминал анестизия давомийлигини сезиларли қисқартиради, уларнинг фойдали жиҳатларини кўрсатиб берди. Ксенобиотикани биотрансформациялаш жараёнлари, унинг фаолияти карсилнинг машхур гепатопротекторидан кам эмас. Антигипоксанти кавергал заиф таъсирга эга эди. **Хулоса:** ижобий ҳаракат механизми ўрганилган гиёҳванд моддаларни камайтириш билан боғлиқ перекис оксидланиш интенсивлиги липидлар жигар микросомал-цитозолик жигар фракциялари СОД ва каталазинг фаоллиги натижасида про- ва антиоксидант тизимда мувозанатни тиклаш.

Информация о статье

Принят: июль 2018 г.
Опубликовано: сентябрь 2018 г.
Ключевые слова: крысы,
токсическое поражение печени,
новые гепатротекторы кавер-
гал, геранил, катацин.

АННОТАЦИЯ

Цель: сравнительное изучение молекулярных механизмов детоксицирующего действия новых гепатротекторов кавергала, геранила и катаци-на на модели острого поражения печени. **Материал и методы:** у 52 половозрелых крыс-самцов воспроизводили модель острого токсического поражения воспроизводили однократным введением гелиотрина в дозе 200 мг/кг массы, 8 крыс служили интактной группой. **Результаты:** экспериментальная фармакотерапия острого токсического поражения печени новыми препаратами катацин и геранил достоверно укорачивают продолжительность этаминалового наркоза, что свидетельствует об их благоприятном влиянии на процессы биотрансформации ксенобиотиков, и по своей

активности не уступает известному ге-патопротектору карсиду. Антигипоксант кавер-гал оказывал слабое действие. **Выводы:** механизм положительного действия изученных препаратов связан со снижением интенсивности перекисного окисления липидов в микросомально-цитозольной фракции печени, повышением активности СОД и каталазы, как следствие – восстановлением баланса в про- и антиоксидантной системе.

Article info

Adopted: January 2018

Published: July 2018

Key words: rats, toxic liver damage, new hepatoprotectors cavergal, geranyl, catacin.

ABSTRACT

Purpose: a comparative study of the molecular mechanisms of the detoxifying effect of the new hepatoprotectors Caergal, Geranyl and Catacin on the model of acute liver damage. **Material and methods:** in 52 mature rats, the males reproduced the model of acute toxic damage reproduced by a single injection of heliotrin in a dose of 200 mg / kg, 8 rats served as an intact group. **Results:** experimental pharmacotherapy of acute toxic liver damage with new drugs katatsin and geranyl reliably shorten the duration of ethanaminal anesthesia, which indicates their beneficial effect on xenobiotic biotransformation processes, and is not inferior in its activity to Karsil. Antihypoxant cavergal had a weak effect. **Conclusions:** the mechanism of the positive effect of the studied drugs is associated with a decrease in the intensity of lipid peroxidation in the microsomal cytosolic fraction of the liver, an increase in the activity of SOD and catalase, as a result, by restoring the balance in the pro-and antioxidant system.

В регионе Центральной Азии поражения печени различного генеза среди различных форм патологии занимают ведущее место. Заболевания печени имеют тенденцию к хронизации и вызывают необратимые нарушения в функционировании всех систем организма. Это связано с тем, что печень представляет собой не только орган, в котором протекают центральные звенья обмена белков, липидов и углеводов, но и является барьером на пути всех чужеродных веществ, попадающих в организм человека (Вермель А.Е., 2005; Белякин С.А. и др., 2011; Ларькина М.С. и др., 2011; Калинин И.В., Петрук Н.А., 2011; Оковитый С.В. и др., 2012). Структурно-функциональные изменения в гепатоцитах, замедление синтетических процессов в них, нарушение обменных процессов ведут к снижению детоксикационной функции печени, накоплению эндо- и экзобиотиков в биологических средах. Развитие эндотоксинемии запускает полиорганную недостаточность, еще больше усугубляя течение основного заболевания (Аглетдинов Э.Ф., Никоноров А.А., Камилов Ф.Х., 2009). Поэтому изучение молекулярных механизмов регуляции функциональной активности печени и ее метаболической адаптации к воздействию токсических агентов остается важным направлением современной экспериментальной и клинической гепатологии (Белякин С.А., Бобров А.Н., Плюснин С.В., 2011).

В связи с этим особую актуальность приобретает возможность 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. 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.

Цель исследования

Сравнительное изучение молекулярных механизмов детоксицирующего действия новых гепатротекторов кавергала, геранила и катацина на модели острого поражения печени.

Материал и методы

Исследования проводились на 60 половозрелых крысах-самцах. Модель острого токсического поражения (ОТГ) воспроизводили однократным введением гелиотрина в дозе 200 мг/кг массы животного у 52 крыс, 8 крыс служили интактной группой. Летальность в 1-3-и сутки составила 13,5%. О развитии токсического гепатита судили по активности АЛТ и АСТ, содержанию билирубина и его фракций в крови. На 3-и сутки введения токсиканта выжившие животные были разделены на 5 групп: 1-я (контроль) 12 крыс получали физиологический раствор в объеме 5 мл/кг массы, 2-я группа (сравнения) 10 животным вводили карсил, 3-я группа – 10 крысам вводили катацин, 4-я группа – 10 крысам вводили, 5-я группа – 10 крысам вводили кавергал. Препараты вводили внутривенно по 100 мг/кг в течение 12 дней ежедневно. Исследования детоксицирующей функции печени проводили в динамике путем оценки длительности этаминалового сна

экспериментальных животных. К заключительному сроку введения препаратов животных забивали под рауш-наркозом с соблюдением правил, обозначенных Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Выделяли микросомально-цитозольную фракцию печени дифференциальным центрифугированием в вакуумной центрифуге VAC-601. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) [1], определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) [13] и каталазы [11]. Полученные данные обрабатывали методом статистики с использованием компьютерной программ Statistica 5. Достоверными считали различия, удовлетворяющие $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основным органом метаболизма в организме человека и млекопитающих является печень, главным образом, благодаря разнообразию и высокой активности ферментов биотрансформации, а также прохождения всех веществ, поступивших в желудочно-кишечный тракт, именно через печень до того, как они проникнут в общий кровоток [18]. Тончайшая сеть печеночных капилляров, огромная площадь контакта между кровью и поверхностью гепатоцитов, обеспечиваемая микроворсинками базальной поверхности печеночных клеток, обуславливают высокую эффективность печеночной элиминации токсиканта на клеточном уровне [12,18].

Одним из тестов, позволяющих *in vivo* без нарушения внутриклеточной и клеточной интеграции оценивать детоксицирующую функцию печени экспериментальных животных, является продолжительность снотворного действия наркотических веществ (гексенала, этаминала натрия и др.), так как эти препараты, метаболизируясь в печени, теряют функциональную активность, что позволяет судить об их биотрансформации. Проведенные исследования показали удлинение продолжительности этаминалового наркоза у крыс с токсическим поражением печени более чем в 4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с интактными животными (табл.). Выраженность

этих изменений зависела от степени поражения гепатоцитов. Возможно, это связано со снижением содержания цитохромов P450 и b5, ингибированием активности ферментов амидопирин- и особенно анилингидроксилазы у животных с гелиотриновым поражением печени, что обуславливая снижение процессов биотрансформации ксенобиотиков (Inoyatova F.H., 1996).

Фармакотерапия гепатопротекторами в течение 6 дней приводила к укорочению продолжительности этаминалового наркоза. Более эффективными оказались катацин, геранил и карсил, под действием которых данный показатель был достоверно ниже, чем у нелеченых животных соответственно в 2,04 ($p<0,001$), 1,94 ($p<0,001$) и 1,89 ($p<0,001$) раза. В то же время положительного действия кавергала мы не наблюдали, так как разброс в группе был большой. Лишь у одной крысы отмечалось укорочение продолжительности тиопенталового наркоза. Несмотря на такие положительные эффекты изучаемых препаратов, они не обеспечивали полного восстановления детоксицирующей функции поврежденных гепатоцитов. Так эти показатели в группах животных, получавших катацин, геранил, кавергал и карсил, оставались достоверно выше, чем у интактных крыс соответственно в 2,06 ($p<0,001$), 2,16 ($p<0,001$), 3,98 ($p<0,001$) и 2,22 ($p<0,001$) раза.

Таблица

Продолжительность этаминалового сна, содержание МДА и активность ферментов антиоксидантной защиты у экспериментальных животных, $M\pm m$,

$n=10-12$

Группа животных	Этаминаловый наркоз (мин)	Содержание МДА, нмоль/мг белка	СОД, усл.ед./мин*мг белка	Каталаза, мкмоль H_2O_2 /мин*мг белка
Интактная	72,8±8,3	0,244±0,011	0,178±0,012	0,219±0,011
ОТГ+физ.р-р P1	304,6±16,8 <0,001	0,498±0,024 <0,001	0,078±0,004 <0,001	0,121±0,008 <0,001
ОТГ+катацин P1	149,3±13,3 <0,001	0,307±0,021 <0,001	0,139±0,010 <0,01	0,175±0,012 <0,01
P2	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01
ОТГ+геранил P1	157,2±12,1 <0,001	0,298±0,014 <0,001	0,147±0,012 <0,05	0,172±0,010 <0,01

P2	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01
ОТГ+кавергал	289,6±25,7	0,349±0,024	0,118±0,007	0,147±0,009
P1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P2	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ОТГ+карсил	161,3±7,04	0,324±0,019	0,129±0,009	0,153±0,011
P1	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01
P2	<0,001	<0,01	<0,01	<0,05

Примечание. P₁ – достоверно по сравнению с показателями интактных животных, P₂ – достоверно по сравнению с контролем.

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 (Karimov Kh.Ya., Inoyatova F.H., Karabanovich A.K., 1995). 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. (табл.).

Нами было выявлено достоверное увеличение уровня МДА в 2,04 (p<0,001) раза у крыс с ОТГ относительно показателей интактных крыс. При этом активность ферментов СОД и каталазы достоверно снижались в 2,28 (p<0,001) и 1,81 (p<0,001) раза. Фармакотерапия катацином, геранилом, кавергалом и карсилом в течение 6 дней по сравнению с нелечеными животными приводила к уменьшению образования МДА в микросомально-цитозольной фракции гепатоцитов соответственно в 1,62; 1,67; 1,43 и 1,54 раза. Низкая активность СОД возросла в 1,78; 1,88; 1,51 и 1,65 раза, каталазы – в 1,45; 1,42; 1,21 и 1,26 раза. Как видно из полученных данных, изученные препараты в большей степени восстанавливали активность СОД. Однако

полного восстановления активности ферментов антиоксидантной защиты не наблюдалось. Наиболее эффективными оказались геранил и катацин, в меньшей степени – кавергал.

На наш взгляд, это связано химической структурой этих соединений, так как они относятся к биофлавоноидам (Покровский В.М., Компаниец О.Г., 2008; Кравченко Л.В. и др., 2008; Николаев М.С. и др., 2012). Механизм их защитного действия связан с восстановлением клеточных мембран гепатоцитов, участием их в процессах молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клеток, стимуляцией активности различных ферментных систем, антиоксидантным действием, замедлением синтеза коллагена и повышением активности коллагеназы, что лежит в основе их антифибротического эффекта (Киселев О.И. и др., 2006; Гейвандова Н.И. и др., 2008; Соколовская С.С. и др., 2008; Яковенко Э.П. и др., 2011).

Согласно данным литературы, мембраностабилизирующий эффект флавоноидов связан с взаимодействием с мембранами гепатоцитов, способностью их ингибировать активность сАМФ, снижать содержание кальция внутри клетки, угнетать кальций-зависимый процесс активации фосфолипаз. По мнению В.Е. Новикова, Е.И. Климкиной (2005), метаболическое действие этой 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. Вместе с тем они не действуют на скорость редупликации и трансляции в измененных клетках с максимальной уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность пролиферативного действия (Скакун Н.П., Шмамыко В.В., Охримович Л.М., 1995). Катацин обладает антигипоксантами действием при различных формах гипоксии и по своей активности превосходит известные антигипоксантами. Кавергал содержит сумму проатоцианидов, относится с антигипоксантами.

Выводы

1. Экспериментальная фармакотерапии острого токсического поражения печени новыми препаратами катацин и геранил достоверно укорачивает продолжительность этаминалового наркоза, что свидетельствует об их благоприятном влиянии на процессы биотрансформации ксенобиотиков. Катацин и карсил по своим антиоксидантным свойствам не уступают гепатопротектору карсилу. Антигипоксанта кавергал оказывал слабое действие.

2. Механизм их положительного действия связан со снижением интенсивности перекисного окисления липидов в микросомально-цитозольной фракции печени, повышением активности СОД и каталазы, как следствие – восстановлением баланса в про- и антиоксидантной системе.

References:

1. Andreyeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. Modifikatsiya metoda opredeleniya perekisey lipidov v teste s tiobarbiturovoy kislotoy // Lab. delo. – 1989. – №1. – S. 41-43.
2. Anderson S.H.K., Poulsen K.B. Atlas gematologii. – M., 2007. – S. 453, 489.
3. Archakov A.I., Karuzin I.N., Tveritapov V.N., Kokareva I.S. Gidroksilirovaniye proizvodnykh anilina i aminoantipirina (1-fenil-2,3-dimetilaminopirazolon-5) v endoplazmaticheskom retikulume pecheni // Biokhimiya. – 1975. – T. 40, vyp. 1. – S. 29-32.
4. Bogush T.A., Bogush Ye.A., Durnov L.A., Syrkin A.B. Snizheniye toksichnosti i povysheniye effektivnosti protivopukholevoy khimioterapii putem korrektsii aktivnosti monooksigenaz pecheni: ot eksperimenta - v kliniku // Vestn. RAMN. – 2002. – №1. – С. 37-42.
5. Gematologiya: Noveyshiy spravochnik; Pod red. K.M. Abdulkadyrova. – Moskva; SPb: Sova, 2004. – 901 s.

6. Ibragimova N.KH. Klinika, patogenez i lecheniye porazheniy pecheni pri khronicheskom miyeloleukoze: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Tashkent, 2010. – 21 s.
7. Ivashkin V.T., Nepomnyashchikh G.I., Aydagulova S.V. i dr. Lekarstvenno indutsirovannoye porazheniye pecheni: universal'nyye strukturnyye markery // Ros. zhurn. gepatol., gastroenterol. i koloproktol. – 2009. – №2. – S. 20-30.
8. Isroilov A.A. Osobennosti izmeneniya metabolizma v eritrotsitakh pri gipo- i aplasticheskikh anemiyakh: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Tashkent, 2012. – 20 s.
9. Kayumov A.A. Sostoyaniye mikrotsirkulyatsii vnutrennikh organov i reologicheskikh svoystv krovi v dinamike razvitiya eksperimental'noy gipoplazii krovotvornoy tkani: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Tashkent, 2011. – 19 s.
10. Kopteva V.D., Pospelova T.I., Soldatova G.S. Kompleksnaya otsenka krovoobrashcheniya u bol'nykh gemoblastozami // Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny. – Novosibirsk, 1997. – S. 252.
11. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. Opredeleniye aktivnosti katalazy // Lab. delo. – 1988. – №1. – S. 16-19.
12. Kochemasov V.V., Sautina V.O. Sovremennoye sostoyaniye issledovaniy po gemoblastozam // Vestn. RAMN. – 2006. – №12. – S. 17-21.
13. Mkhitaryan V.G., Badalyan G.Ye. Vliyaniye peroksidirovannykh i neperoksidirovannykh nenasyshchennykh zhirnykh kislot na aktivnost' superoksiddismutazy // Zhurn. eksper. i klin. meditsiny. – 1978. – №6. – S. 7-11.
14. Nemtsova Ye.R., Sergeyeva T.V., Bezborodova O.A., Yakubovskaya R.I. Antioksidanty – mesto i rol' v onkologii // Ros. onkol. zhurn. – 2003. – №5. – S. 48-53.
15. Pospelova T.I. Kliniko-funktsional'nyye i metabolicheskiye osobennosti porazheniya pecheni pri nekotorykh formakh gemoblastozov: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – Novosibirsk, 1998. – 48 s.

16. Rukovodstvo po gematologii: V 3 t. – T. 2; Pod red. A.I. Vorob'yeva. – 3-ye izd., pererab. i dop. – M.: N'yudiamed, 2003. – 280 s.
17. Frantsiyants Ye.M., Sidorenko YU.S., Rozsiko L.YA. Perekisnoye okisleniye lipidov v patogeneze opukholevoy bolezni. – Rostov n/D, 1995. – 176 s.
18. Sherlok SH., Duli Dzh. Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey. – M.: GEOTAR-Media, 1999. – 864 s.
19. Bast A., Nordhook J. Product inhibition during the hepatic N-demethylation of aminopyrine in the rat // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 30, №1. – P. 19-24.
20. Blair A., Purdue M.P., Weisenburger D.D., Baris D. Chemical exposures and risk of lymphocytic leukaemia // *Brit. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 139, №5. – P. 753-761.
21. Lasure T., Miceli-Richard C., Sellam J. et al. Small hepatic vein involvement in IgG multiple myeloma: a very unusual pattern of liver infiltration // *Virchows Arch.* – 2007. – Vol. 450, №1. – P. 127-129.
22. Lowry O.N., Resebrough W.S., Farr L. Protein measurement with dolin reagent // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, №4. – P. 265-275.
23. Omura T., Sato R. The carbon – monooxide binding pigment of liver micrisomes // *J. Biol.Chem.* – 1968. – Vol. 7. – P. 2370-2378.
24. Williams C.Y., Kamin H. Microsomal triphosphopyridine nucleotide – cetochrome c-reductases of liver // *J. Biol. Chem.* – 1961. – Vol. 237, №2. – P. 587-595.