

3-1-2019

## COMPARATIVE EVALUATION OF HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF KATACIN AND GERANIL ON A MODEL OF ACUTE TOXIC LIVER DAMAGE

Z.A. Khushbaktova

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

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

---

### Recommended Citation

Khushbaktova, Z.A. (2019) "COMPARATIVE EVALUATION OF HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF KATACIN AND GERANIL ON A MODEL OF ACUTE TOXIC LIVER DAMAGE," *Central Asian Journal of Medicine*: Vol. 2019 : Iss. 1 , Article 15. Available at: <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2019/iss1/15>

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](mailto:brownman91@mail.ru).

УДК: 617.36:615.9:615.37+615.244

*Title of the article in the Uzbek language:*

**КАТАЦИН ВА ГЕРАНИЛ ДОРИ  
ВОСИТАЛАРИНИ ГЕПАТОТРОП  
ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎТКИР ЖИГАРНИНГ  
ТОКСИК ЖАРОХАТЛАНИШИДА  
ТАҚҚОСЛАШНИ БАХОЛАШ**

*Title of the article in Russian language:*

**ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ  
РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
КАТАЦИНА И ГЕРАНИЛА НА МОДЕЛИ  
ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ  
ПЕЧЕНИ**

**COMPARATIVE EVALUATION OF HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF KATACIN  
AND GERANIL ON A MODEL OF ACUTE TOXIC LIVER DAMAGE**

**Khushbaktova Z.A., Inoyatova F.Kh., Kurbanova N.N., Aslanova A.Kh.**

*Tashkent medical academy*

*Institute of the Chemistry of Plant Substances named acad. S. Yu Yunusov*

*Tashkent Medical Academy Urgench Branch*

**Maqola to'g'risida ma'lumot**

**Qabul qilindi: 2019 y, yanvar**

**Chop etildi: 2019 y, mart**

**Калим сўзлар:** каламушлар, ўткир жигар шикастланиши, гепатопротекторлар, Карсил, Кавергал, Катасин, Геранил.

**АННОТАЦИЯ**

**Мақсад:** Асосий жигар синдромларини (ситолитик синдром, холестатик синдром, мезенхемал яллигланиш синдроми ва жигар-хужайра йетишмовчилиги) тузатишида янги маҳаллий дори воситаларини (кавергал, геранил ва катацин) самарадорлигини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** Ўткир токсик жигар шикастланган 75 та еркак каламуш устида тадқиқотлар олиб борилди ва уларга гелиотрини 200 мг / кг дозасида юборилди, 8 та каламуш интакт гурӯҳида еди. Ҳайвонлар 5 гуруҳга бўлинган еди: 1) ОТГ + физиологик еритма 5 мл / кг тана вазнига юборилди (назорат қилиш гуруҳи) 15 та каламуш; 2) ОТГ + Карсил (таққослаш гуруҳи) 13 та каламуш; 3) ОТГ + катацин 13 та каламуш; 4) ОТГ + геранил 13 та каламуш; 5) ОТГ + Кавергал 13 та каламуш. Препаратлар кунига 12 кун давомида 100 мг / кг дозасида интрагастрик усулида қўлланилди. Даволанишини бошланганидан кейин 6 ва 12 кунда қон зардобини биокимёвий тадқиқотлари биокимёвий анализаторда ўтказилди. Олинган маълумотлар Статистика 5 дастурининг компьютер дастуридан фойдаланган ҳолда статистика усули билан ишланган. **Натижа:** Ўткир токсик жигарни янги дори воситалари катацин ва геранил билан экспериментал фармакотерапия ўтказилганда ситолит, холестаз, мезенхемал яллигланиш сезиларли даражада камайди.

Препаратлар жисгар протеинларини синтез қилиш функциясини оширди. Гепатопротектив хусусиятлар жиҳатидан Катасин ва Геранил Карсилдан ёмон емаслиги ва антигипоксанти кавергалдан сезиларли равишда юқорироқ даражага натижа курсатди. **Хулоса:** ўсимлик флавоноидлари Катасин ва Геранил гепатопротектив хусусиятларини аниқланди.

## Информация о статье

**Принят:** январь 2019 г.

**Опубликовано:** март 2019 г.

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

## АННОТАЦИЯ

**Цель:** оценить эффективность новых отечественных препаратов (кавергал, геранил и катацин) в коррекции основных печеночных синдромов: цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности на модели токсического поражения печени. **Материалы и методы:** Исследования проведены на 75 крысах-самцах с острым токсическим поражением печени, который воспроизводили введением гелиотрина в дозе 200 мг/кг, 8 крыс составили интактную группу. Животные 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. Биохимические исследования сыворотки крови проводили на биохимическом анализаторе. Полученные данные обрабатывали методом статистики с использованием компьютерной программ Statistica 5. **Результаты:** Экспериментальная фармакотерапия острого токсического поражения печени новыми препаратами катацин и геранил достоверно снижал показатели цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления. Препараты повышали белоксинтезирующую функцию печени. Катацин и геранил по гепатопротективным свойствам не уступали гепатопротектору карсилу и существенно превосходили антигипоксанта кавергала. **Выводы:** растительные флавоноиды катацин и геранил обладают выраженными гепатопротективными свойствами.

## Article info

**Adopted:** January 2019 y

**Published:** March 2019 y

**Key words:** rats, acute liver damage, hepatoprotectors, karsil, cavergal, catacin, geranil.

## ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the effectiveness of new domestic drugs (cavergal, geranyl and catacin) in the correction of the main hepatic syndromes: cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation and hepatocellular insufficiency in a model of toxic liver damage. **Material and methods:** studies were conducted on 75 male rats with acute toxic liver damage, which was reproduced by administering heliotrin at a dose of 200 mg/kg, 8 rats were included into intact group. Biochemical studies of blood serum were performed on a biochemical analyzer. **Result:** experimental pharmacotherapy of acute toxic liver damage with new drugs katatsin and geranil significantly reduced rates of cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation. The preparations increased the protein synthesis function of the liver. According to hepatoprotective properties, catacin and geranyl were not inferior to Karsil to the hepatoprotector and significantly outperformed the antihypoxant of the cavergal. **Conclusion:** the plant flavonoids catacin and geranyl have pronounced hepatoprotective properties.

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 [6,12]. Непосредственной причиной этой недостаточности при многих патологических состояниях является снижение поступления кислорода, дисбаланс окислительных

процессов, активизация иммуноопосредованного и митохондриального путей апоптоза, факторов роста фибробластов, что запускает необратимые процессы фиброобразования, приводя к хронизации патологического процесса [16,18,20]. Повреждение и деструкция гепатоцитов служит 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 [13,20].

В настоящее время для лечения токсических поражений печени широко используются средства растительного происхождения [10,12]. В связи с этим чрезвычайно важной становится проблема 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 [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 препаратов и изучение их механизма действия.

#### **Цель исследования**

Оценка эффективности новых отечественных препаратов (кавергал, 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 проводились на половозрелых крысах-самцах. Модель острого токсического поражения (ОТГ) воспроизводили однократным введением гелиотрина в дозе 200 мг/кг массы животного у 75 крыс, из них 8 – интактная группа. О развитии токсического гепатита судили по активности АЛТ и АСТ, содержанию билирубина и его фракций в крови. В 1-3-и сутки погибли 8 животных. На 3-и сутки введения токсиканта выжившие животные были разделены на 5 групп: 1-я – ОТГ+физиологический раствор в дозе 5 мл/кг массы тела (контрольная) – 15 крыс; 2-я – ОТГ+карсил (группа сравнения) – 13 крыс; 3-я – ОТГ+катацин – 13 крыс; 4-я – ОТГ+геранил – 13 крыс; 5-я – 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 – определение содержания альбуминов, протромбина, фракций билирубина, холестерина, активности АЛТ и АСТ,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), тимоловая проба – проводили на биохимическом анализаторе. Полученные результаты обрабатывали методом статистики с использованием компьютерной программ Statistica 5. Достоверными считали данные, удовлетворяющие  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

У крыс с острым гелиотриновым гепатитом наблюдалось развитие синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности. Показатели цитолитического синдрома резко проявлялись на 6-е сутки исследования, а затем выраженность их несколько уменьшалась, хотя они достоверно превышали нормативные величины. Такая же динамика была характерна и для показателя мезенхимального воспаления, тогда как показатели холестаза и печеночно-клеточной недостаточности несколько возрастали, сохраняясь 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 [18]. В этих условиях циркуляторная и метаболическая гипоксия обуславливает 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, в первую очередь супероксиддисмутазы, 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 АЛТ соответственно в 2,76; 2,94; 1,85 и 2,86 раза, активность АСТ под действием этих препаратов существенно не изменялась. Такая же динамика сохранялась и в дальнейшем. Уровень общего, связанного и свободного билирубина снижался в 1,97; 2,11 и 1,8 раза при использовании катацина, в 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. При этом показатели мезенхимального воспаления статистически значимо снижались соответственно в 1,4; 1,56; 1,31 и 1,38 раза. Следует отметить, что высокая активность ЩФ и  $\gamma$ -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. В группах крыс с ОТГ, получавших катацин, геранил, кавергал и карсил, исходно низкий уровень альбумина увеличивался соответственно в 1,29; 1,39; 1,41 и 1,31 раза.

Более длительное применение (в течение 12 дней) изучаемых препаратов у животных, получавших катацин, геранил, кавергал и карсил, также привело к снижению активности АЛТ соответственно в 2,1; 2,5; 1,38 и 2,06 раза. 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 животных, получавших кавергал, этот показатель снизился в 1,22; 1,29 и 1,15 раза, при введении карсила – в 1,64; 2,16 и 1,29 раза. Высокая активность ЩФ и  $\gamma$ -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. Необходимо отметить, что используемые гепатопротекторы у с ОТГ, получавших катацин, геранил, кавергал и карсил, повышали исходно низкий уровень альбумина в соответственно 1,43; 1,47; 1,25 и 1,34 раза. Показатели мезенхимального воспаления статистически значимо снизились в 1,87; 2,04; 1,22 и 1,45 раза. 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 последние достоверно отличались от показателей интактных крыс.

На наш взгляд, это связано с химической структурой этих соединений [4,11,15,19]. Флавоноиды могут быть отнесены к неферментативным антиоксидантам, способным прямо или косвенно ослаблять или предупреждать клеточные повреждения, вызванные свободными радикалами [5,11,19]. Это связано с гидроксильными группами в положении 3, которое придает дополнительную активность флавонолам и флаван-3-олам [19]. 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 [9,17]. 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, обусловленными 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 репликации и трансляции в измененных клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность пролиферативного действия [10]. Г.Р. Абдуллаев (2016) у крыс с эмоционально-болевым стрессом наблюдал снижение процессов перекисного окисления липидов при использовании катацина, препарат повышал энергетический потенциал клеток [1,3]. Препарат обладает антигипоксическим действием при различных формах гипоксии и по своей активности превосходит известные антигипоксиканты [14]. Изучение хронической токсичности катацина показало отсутствие кумулятивных свойств [7]. Проантоцианидин геранил проявил антигипоксические свойства на модели окклюзии сонной артерии [8]. Видимо, наблюдаемые нами более выраженные гепатопротективные свойства катацина и геранила связаны их антигипоксическим и антиоксидантным действием. Эти препараты по своим гепатопротективным свойствам не уступают широко известному карсилу.

### Выводы

1. Экспериментальная фармакотерапия острого токсического поражения печени новыми препаратами катацин и геранил достоверно снижала показатели цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности.
2. Катацин и геранил по гепатопротективным свойствам не уступали гепатопротектору карсилу и существенно превосходили антигипоксикант кавергал.

### References:

1. Abdullayev G.R. Vliyaniye katatsina na protsessi` perekisnogo okisleniya lipidov organov kri`s v dinamike razvitiya stressa // Uzbekskiy biol.URN: jurn. – 2016. – №3. – S. 7-11.
2. Azarova O.V., Galaktionova L.P. Flavonoidi`: Mekhanizm protivovospalitel`nogo deystviya // Khimiya rastitel`nogo si`r`ya. – 2012. – №4. – S. 61-78.
3. Almatov K.T., Abdullayev G.R. Izmeneniya energeticheskogo metabolizma mitokhondriy pecheni kri`s v dinamike razvitiya khronicheskogo emotsional`nogo-bolevogo stressa i ikh korrektsii katatsinom // Uzbekskiy biol.URN: jurn. – 2016. – №2. – S. 20-26.
4. Dorkina Ye.G. Izucheniye gepatozashitnogo deystviya prirodni`kh flavonoidni`kh soyedineniy // Eksper. i klin. farmakol. – 2004. – №6. – S. 41-44.
5. Zverev Ya.F. Flavonoidi` glazami farmakologa. Antioksidantnaya i protivovospalitel`naya aktivnost` // Obzori` po klin. farmakol. i lekarstvennoy terapii. – 2017. – T. 15, №4. – S. 5-15
6. Mekhtiyev S.N., Onkoviti`y S.V., Mekhtiyeva O.A. Printsipi` vi`bora gepatoprotektorov v praktike terapevta // Lech. vrach. – 2016. – №8. – S. 44-53.

7. Nazrullayev A.M., Mirzaakhmedov B.M. Issledovaniye khronicheskoy toksichnosti preparata katatsin // *Uzbekskiy biol.URN:jurn.* – 2016. – №2. – S. 26-29.
8. Narbutayeva D.A., Khushbaktova Z.A. Izucheniye deystviya proantotsianidina geranila v sravnenii s kavergalom i katatsinom pri okklyuzii sosudov mozga u kri's // *Integratsiya obrazovaniya, nauki i proizvodstva v farmatsii.* – Tashkent, 2014. – S. 279-280.
9. Novikov V.Ye., Klimkina Ye.I. Farmakologiya gepatoprotektorov // *Obzori` po klin. farmakol. i lekastvunnoy terapii.* – 2005. – T. 4, №1. – S. 2-20.
10. Skakun N.P., Shmam`ko V.V., Okhrimovich L.M. *Klinicheskaya Farmakologiya gepatoprotektorov.* – Ternopol`: Zbruch, 1995. – 272 s.
11. Tarakhovskoy Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov Ye.N. *Flavonoidi`: biokhimiya, biofizika, meditsina.* – Pushino: Synchronobook, 2013.
12. Ushkalova Ye.A. Problemi` primeneniya gepatoprotektorov // *Farmateka.* – 2004. – № 4. – S. 45-55.
13. Sherlok Sh., Duli Dj. *Zabolevaniya pecheni i jelchni`kh putey.* – M.: GEOTAR-Media, 1999. – 864 s.
14. Shirinova I.A., Nuridinov Sh.Sh., Klemesheva L.S., Almatov K.T. Vliyaniye katatsina na obmen lipidov v krovi i pecheni kri's // *Uzbekskiy biol.URN:jurn.* – 2009. – №3. – S. 7-11.
15. Agati G., Azzarello E., Pollastri S., Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance // *Plant. Sci.* – 2012. – Vol. 196. – P. 67-76.
16. Ayala A., Muñoz M.F., Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal // *Oxidat. Med. Cell. Long.* – 2014. – Vol. 31.
17. Ferdinando M.D., Brunetti C., Fini A., Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants under abiotic stresses // *Abiotic Stress Responses in Plants: Metabolism, Productivity and Sustainability.* – N.Y.: Springer, 2012. – P. 159-179.
18. Karimov Kh.Ya., Inoyatova F.H., Karabanovich A.K. Correction of disorder of the liver microcirculation and functionally-metabolic parameters of rats with acute toxic hepatitis // *The International Toxicologist Abstracts of the International Congress of Toxicology-VII.* – Seattle; Washington, 1995. – P. 13.
19. Kumar Sh., Pandey A.K. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview (Review Article) // *Sci. Wld J.* – 2013. – Vol. 16.
20. Mishra A., Kumar Sh., Bhargava A. et al. Studies on in vitro antioxidant and antistaphylococcal activities of some important medicinal plants // *Cell. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 57, №1. – P. 16-25.