



ВЛИЯНИЕ КАМЕДЬ СМОЛЫ FERULA ASSAFETIDA L. НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПРИ ОСТРОМ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВЫМ ГЕПАТИТЕ.

Сафаева Шохида Тахировна

Annotatsiya

В данной статье рассматривается влияние камеди-смолы *Ferula assafoetida* L. на интенсивность процессов биотрансформации ксенобиотиков при остром тетрахлорметановом гепатите. Целью исследования является оценка гепатопротекторных и детоксикационных свойств растительного сырья в условиях токсического поражения печени. В работе использованы экспериментальные модели острого гепатита, индуцированного тетрахлорметаном, с последующим применением экстракта камеди-смолы *Ferula assafoetida* L.. Изучались показатели активности ферментов системы цитохрома P450, уровень перекисного окисления липидов, а также состояние антиоксидантной защиты организма. Результаты исследования показали, что применение камеди-смолы *Ferula assafoetida* L. способствует нормализации процессов биотрансформации ксенобиотиков, снижению уровня оксидативного стресса и восстановлению функционального состояния печени. Установлено, что биологически активные вещества данного растения оказывают выраженное антиоксидантное и гепатопротекторное действие. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования камеди-смолы *Ferula assafoetida* L. в качестве природного средства для коррекции нарушений детоксикационной функции печени при токсических поражениях.

Kalit so‘zlar: ферула, острый токсический гепатит, биотрансформация ксенобиотиков .

Введение.

В лечении заболеваний печени одним из основных препаратов являются гепатопротекторы. [2,3,7]. Однако данная группа препаратов не всегда проявляет достаточную эффективность, более того вызывает развитие побочных эффектов. [6]. Изложенные обстоятельства требуют разработки и внедрения новых эффективных препаратов восстанавливающих функциональное состояние печени при ее патологиях.

Ранее было показано, что камедь смолы ферулы асафетида (КСФА) обладает ярко выраженной холеретической активностью, как при

профилактическом, так и лечебном применении [9,11]. Поскольку синтез желчных кислот из холестерина и процессы конъюгации эндогенных и экзогенных веществ протекает в печени, то представляло важный интерес влияние КСФА на функциональное состояние монооксигеназной системы гепатоцитов, локализованных в эндоплазматическом ретикулуме печеночных клеток.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности КСФА в коррекции нарушения процессов биотрансформации ксенобиотиков в печени при остром токсическом гепатите (ОТГ).

Материалы и методы исследования. Исследования проводили на 60 самцах белых крыс с массой 165-180 г. стадного разведения, полученных из вивария Санитарно-эпидемиологической Станции Медико-санитарного объединения при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан. Лабораторных животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде, естественной смене света и темноты при комнатной температуре 20–24 °С. Опыты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также правил, принятых на Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных исследований или в иных научных целях (ETS № 123 Страсбург, 18.03.1986 г.). Каждая экспериментальная группа состояла из 6 животных. Модель ОТГ воспроизводили путем подкожного введения 50% раствора на оливковом масле тетрахлометана в дозе 1,25 мл/кг однократно в течение четырех дней [4]. Контрольным животным в аналогичном объеме вводили оливковое масло. Через 24 часа после последнего введения гепатотоксина одни группы животных получали КСФА в дозе 50 и 100 мг/кг, другие - Легалона в дозе 100 мг/кг, а нелеченая группа крыс получала в аналогичном объеме дистиллированную воду. Все исследованные препараты вводили внутривентрикулярно с помощью зонда с металлической оливой в течение семи дней один раз в сутки. Спустя сутки после посленной манипуляции изучали фармакодинамику этаминала натрия и хлоралгидрата. Данные тесты проводили следующим образом: свежеприготовленные водные растворы этаминала натрия и хлоралгидрата вводили внутривентрикулярно в дозах 40 и 300 мг/кг. О фармакологической активности испытуемых тест-препаратов судили по продолжительности пребывания крыс в «боковом» положении после введения препаратов, а также по отсутствию рефлекса «переворачивания» и выражали в минутах. Описываемый фармакологический метод является простым, не требуют специального оборудования и дорогостоящих реактивов, что позволяет значительно сократить время проведения исследования интенсивности биотрансформации лекарств в печени и дает возможность исследовать функцию печени *in vivo*, может найти широкое применение в гигиенических, патофизиологических и токсикологических исследованиях.

Полученные результаты исследования статистически обрабатывали с помощью пакета программного обеспечения Biostat 2009. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (m). Для

проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали критерии Стьюдента. За статически достоверное изменение принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$). Исследуемые показатели контрольной (нелеченой) группы оценивали по сравнению с показателями интактных животных; показатели группы, получавшей КСФА и Легалон - с контрольными и интактными животными.

Результаты и их обсуждения.

В экспериментальной фармакологии в целях оценки состояния процессов биотрансформации ксенобиотиков в печени довольно широко пользуются *in vivo* методами с применением тест-препаратов метаболизм которых протекает в гепатоцитах при участии ферментов локализованных в эндоплазматическом ретикулеме. [1,5,10].

В наших исследованиях также была использована продолжительность снотворного действия этаминала натрия в оценке интенсивности процессов биотрансформации ксенобиотиков в печени. Результаты исследований с применением данного барбитурата у крыс с ОТГ показало значительное увеличение продолжительности сна по сравнению с интактными (более чем в 2,5 раза). В отличие от этого, у животных, леченных известным гепатопротектором Легалоном продолжительность сна по сравнению с контролем укорачивалась на 42,6%, однако оставалось удлиненным на 48,4% по сравнению со здоровыми крысами. Такая же направленность эффекта нами обнаружена у животных леченых КСФА. Как видно из данных таблицы 1, наилучший эффект нами выявлен при использовании этого соединения в дозе 50мг/кг. Примечательно, что под влиянием этой дозы КСФА, укорочение сна достигало значений статистически значимо не отличающихся от здоровых крыс. Следовательно, КСФА при ОТГ устраняет нарушения тех биохимических процессов, которые ответственны за процесс биотрансформации этаминала натрия. Как было отмечено, метаболизм последнего протекает в гепатоцитах при участии ферментов монооксигеназной системы, локализованного в эндоплазматическом ретикулеме. Поэтому логично полагать, что КСФА восстанавливает функциональную активность монооксигеназной ферментной системы гепатоцитов. В последнем протекает и процессы второй фазы биотрансформации ксенобиотиков - конъюгация. Было отмечено, что фармакотерапия с применением КСФА повышает экскрецию билирубина в составе желчи [9,11]. Так как билирубин экскретируется исключительно в конъюгированной форме с глюкуроновой кислотой, то можно полагать, что КСФА стимулирует активность фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы при ОТГ. Для выяснения данного предположения нами проводилась отдельная серия экспериментов по изучению продолжительности хлоралгидратового сна, ибо продолжительность фармакологического действия данного препарата в основном зависит от интенсивности процессов глюкуронидации [8].

Результаты данной серии экспериментов показали, что у крыс с ОТГ отмечается значительное увеличение (почти в 2,5 раза) продолжительности хлоралгидратового сна по сравнению со здоровыми, а после проведенного лечения с Легалоном она сокращалась на 52,7%. Аналогичные изменения нами

отмечены у животных леченых КСФА. Примечательно, что по своей активности КСФА не только не уступает, но даже несколько превосходит Легалон.

Таблица 1

Сравнительное изучение различных доз камедь смолы ферулы асафетида и легалона на фармакодинамику этаминала натрия и хлоралгидрата у крыс с тетрахлорметановым гепатитом

| Показатели Группы, доза мг/кг | Продолжительность сна(минуты) | |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|
| | этамилал натрия | хлоралгидрат |
| Контроль +вода | 79,16 ± 9,23 | 83,33 ± 8,04 |
| ОТГ+ вода P | 204,83 ± 21,18 <0,01 | 287,67 ± 18,12 <0,001 |
| ОТГ+КСФА, 50 мг/кг P P ₁ | 102,33 ± 10,81 >0,05 <0,01 | 130,33 ± 14,26 <0,05 <0,001 |
| ОТГ+КСФА, 100 мг/кг P P ₁ | 115,66 ± 12,50 >0,05 <0,02 | 143,50 ± 11,78 <0,01 <0,002 |
| ОТГ+ Легалон, 100 мг/кг P P ₁ | 117,50 ± 11,17 <0,05 <0,02 | 136,17 ± 12,32 <0,02 <0,001 |

Примечание: P- достоверность данных относительно животным интактных групп, P₁ - достоверность данных леченных животных по отношению к контрольных групп.

Следовательно, экспериментальная терапия КСФА у животных с ОТГ отчетливо устраняет нарушение функционального состояния гепатоцитов и особенно ее монооксигеназной ферментной системы, что приводит к усилению процессов биотрансформации и конъюгации ксенобиотиков. Учитывая, что основным критерием тяжести гепатитов является синдром токсимии, которое связано с процессами детоксикации в печени можно утверждать, что применение КСФА в качестве гепатопротектора, подобно Легалону, позволит повышению эффективности лечебных мероприятий острых гепатитов и снижению его осложнений.

Выводы

1. Камедь смолы ферулы асафетида у животных с острым токсическим гепатитом отчетливо устраняет значительные нарушения процессов биотрансформации ксенобиотиков.

2. Укорочение продолжительности хлоралгидратового сна под влиянием у камедь смолы ферулы асафетида животных с острым токсическим гепатитом свидетельствует о стимуляции им процессов глюкуронидации в гепатоцитах.

3. По своей фармакологической активности в коррекции нарушений детоксицирующей функции печени при остром токсическом гепатите, камедь смолы ферулы асафетида не уступает классическому гепатопротектору Легалону.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Акрамова Я.З., Мустанов Т.Б., Пайзиева Л.А. Состояние гликоген образующей и обезвреживающей функции печени при патологических состояниях// Медицинский журнал Узбекистана. - 2015. - № 4. - С.114-118.

2.Бибик Е.Ю., Шпилова Н.В., Кривоколыско Б.С. и соавт. Особенности фармакологических свойств современных гепатопротекторов // Морфологический альманах имени В.Г.Ковешникова. - 2019. - Т. 17, № 4.- С. 101-110.

3.Бунятан Н.Д., Колько Е.А., Дроговоз С.М., Коненко А.В. Хронофармакологические особенности действия гепатопротекторов в эксперименте//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2018.-Том165,№6.-С.712-715.

4.Венгеровский А.И.,Удут В.В.,Рейхарт Д.В., Дыгай А.М. Методические рекомендации по изучению гептопротекторной активности лекарственных средств // Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва. -2012. –С.710-718.

5.Иноятова Ф.Х., Рахманов А.Х., Курбанова Н.Н., Асланова А.Х. Влияние новых гепатопротекторов на детоксицирующую функцию печени крыс при её остром токсическом поражении//Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2018.-№3.- С.70-73.

6.Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени – Симферополь: ИТ «АРИАЛ».- 2013. – 384 с.

7.Опарин А.Г., Лаврова Н.В., Благовещенская А.В. Гепатопротекторы: тактика клинического применения // Восточно-европейский журнал внутренней и семейной медицины. - 2016. - № 1. - С. 75-81.

8.Хахимов З.З.,Файзиева З.Т., Махмудов С.С. Влияние целagriппа - индуктора интерферона на гепато - билиарную систему. - Ташкент. - 2017.-130 с.

9.Хахимов З.З., Рахманов А.Х., Сафаева Ш.Т. Влияние камедь - смолы *Ferula asafetida* на желчеобразовательную функцию печени при остром токсическом гепатите// Медицинский журнал Узбекистана.-2020.-№1.-С.42-45.

10.Duan Xiaohua, Zheng Jin, Wang Hui, Cheng Haifeng et al. Effect of Yajieshaba, a preparation of Dai indigenous medicine, on enhanced liver detoxification//Tradit Chin Med. - 2015. - Vol.35, № 2. - P.197-205. 11.Khakimov Z. Z. , Rakhmanov A. Kh., Safaeva Sh. T. Hepatoprotective Activity of Gum Resin of *Ferula Assa-Foetida* //American Journal of Medicine and Medical Sciences . - 2020. - Vol.10, № 9. -P. 728-732.