

УДК 616.36-002.1:615.32:616-092.19

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ  
РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ КАМЕДЬ СМОЛЫ ФЕРУЛЫ АСАФЕТИДА И  
ЛЕГАЛОНА НА ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ  
ПРИ ОСТРОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ГЕПАТИТЕ***Сафаева Шохида Тохировна**Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии*

На белых крысах-самцах на модели острого лекарственного гепатита, индуцированным парацетамолом, испытано гепатопротекторное свойство камедь смолы ферулы асафетида и Легалона. Установлено что камедь смолы ферулы асафетида по своей фармакологической активности не уступает Легалону. Считают, что применение камедь смолы ферулы асафетида в качестве гепатопротектора, подобно Легалону, позволит повышению эффективности лечебных мероприятий острых лекарственных гепатитов и снижению его осложнений.

**Ключевые слова:** парацетамол, гепатит, желчевыделение, гепатопротекторы.

**САССИҚ КОВРАК ҚАТРОНИНИНГ ТУРЛИ ДОЗАЛАРИНИ ВА  
ЛЕГАЛОННИ ЎТКИР ПАРАЦЕТАМОЛЛИ ГЕПАТИТДА ЖИГАРНИНГ  
САФРО АЖРАТИШ ФАОЛИЯТИГА ПРОФИЛАКТИК ТАЪСИРИНИ  
ҚИЁСИЙ ЎРГАНИШ**

Сассиқ коврак қатрони ва легалонни гепатопротекторлик хусусияти парацетамол билан чақирилган ўткир дорили гепатит моделида эркак оқ каламушларда синаб кўрилди. Аниқландики, сассиқ коврак қатрони ўзининг фармакологик фаоллиги бўйича Легалондан қолишмайди. Сассиқ коврак қатронини Легалонга ўхшаб гепатопротектор сифатида қўллаш ўкир дорили гепатитларда даволаш чора - тадбирларини самарадорлигини оширишга ва унинг асоратларини камайтиришга имкон беради.

**Калит сўзлар:** парацетамол, гепатит, сафро ажратиш, гепатопротекторлар.

**COMPARATIVE STUDY OF PREVENTIVE EFFECTS OF DIFFERENT  
DOSES OF GUM RESIN FERULA ASAPHETIDA AND LEGALON ON  
BILAR EXTRACTIVE FUNCTION OF THE LIVER IN ACUTE  
PARACETAMOL-INDUCED HEPATITIS**

On white male rats on the model of acute medicinal hepatitis induced by paracetamol, the hepatoprotective property of the gum resin of ferula asafoetid and Legalon was tested. It has been established that the gum of the ferula asafoetida resin is not inferior to Legalon in its pharmacological activity. It is believed that the use of ferula asafoetid resin gum as a hepatoprotector, like Legalon, will increase the effectiveness of therapeutic measures for acute medicinal hepatitis and reduce its complications.

**Key words:** paracetamol, hepatitis, bile secretion, hepatoprotectors.

**Актуальность.** Нестероидные противовоспалительные средства довольно часто применяются в практической медицине, поскольку им присуще не только противовоспалительное, но и жаропонижающее, болеутоляющее действия. Среди них парацетамол применяется довольно широко. Он обладает, как известно гепатотоксическим действием [2,6]. В связи с этим в целях профилактики повреждения печени применяются гепатопротекторы [1,5]. Изложенное обстоятельство побудили проведение экспериментальных исследований по сравнительному изучению профилактического действия камедь смолы ферулы асафетида(КСФА) в сравнительном аспекте с Легалоном при остром парацетамоловом гепатите на желчевыделительную функцию печени.

**Цель исследования.** Сравнительное изучение КСФА и Легалона при профилактическом введении на желчевыделительную функцию печени при остром лекарственном гепатите.

**Материалы и методы исследования.** Все экспериментальные исследования проводилась на половозрелых лабораторных животных с исходной массой 180-210 г. Перед началом эксперимента все лабораторные животные были тщательно осмотрены, взвешены, учтены их возраст, пол, а также двигательная активность. Весь период подготовки к эксперименту, во время его проведения, лабораторные животные находились в виварий при температуре 20-25°C, влажности не менее 50%, в хорошо проветриваемом помещении и световом режиме день/ночь, в стандартных пластмассовых клетках по 6 особей в каждой, при стандартном рационе питания, суточный потребность составлена в соответствии с возрастом животных. Все лабораторные животные участвующие в эксперименте до начало опыта имели, здоровый вид и были активны. После завершения 14-дневного карантина, все животные были случайным образом разделены следующие на группы:

1-я группа - контрольная. Крысам до воспроизведения острого лекарственного гепатита( парацетамол per os в дозе 1500 мг/кг 1 раз в день в течение 2 дней ) внутрижелудочно вводили дистиллированную воду в течение 2

дней. 2-я и 3-я группы - опытные. Крысам с острым гепатитом внутрижелудочно вводили КСФА в дозах 50-100 мг/кг один раз в день в течение 2 дней до парацетамола.

4-й группы крысам с острым гепатитом внутрижелудочно вводили Легалон (препарат сравнения) один раз в день в течение 2 дней и за 1 час до введения парацетамола в дозе 100 мг/кг.

5-я группа - интактная. У крыс этой группы не проводили никаких манипуляций.

Введение исследуемых веществ животным проводили по схеме "профилактика + парацетамол". На 3-й день исследования животным всех групп (кроме интактных) через один час после введения препаратов индуцировали острый лекарственный гепатит. Для индукции острого лекарственного гепатита (ОЛГ) использовали ацетаминофен (парацетамол) в дозе 1500 мг/кг, однократно в течение 2 дней. Спустя 24 ч после заключительного введения препаратов исследовали желчевыделительную функцию печени путем вставления полиэтиленового катетера в общий желчный проток наркотизированных животных (внутрибрюшинном введением этаминал-натрия в дозе 50 мг/кг).

О холеретической активности препарата судили по общему количеству выделенной желчи за 4 часа опыта, а также по концентрации и количеству её компонентов, то есть билирубина, холестерина и желчных кислот. В часовых порциях определяли концентрацию (мг%) и общее количество (мг на 100 г массы тела) желчных кислот, холестерина и билирубина [4,7,8].

Все эксперименты проводили с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург 1986 г.).

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). За статически достоверное изменение принимали различие при уровне вероятности 95% и более ( $p < 0,05$ ).

**Результаты исследования.** Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что введение парацетамола (два дня по 1500 мг/кг) внутрь приводит к существенному нарушению функционального состояния печени, которая проявляется в снижении экскреторной функции печени и химического состава желчи. Так, по сравнению со здоровыми животными, у животных получавших парацетамол, в желчи, выделенной за четыре часа эксперимента, в пересчете на 100г массы животных снижалась более чем в 4,5



раза (на 78,1%), которое сопровождалась уменьшением содержания в желчи желчных кислот на 69,3%, холестерина -64,7% и билирубина -63,2%.

Видно, что парацетамол при энтеральном введении приводит к развитию существенных изменений в гепатоцитах, которые приводят к значительным изменениям функционального состояния печени выражающего в снижении экскреторной функции органа и химического состава желчи.

Полученные результаты прямо указывают о наличии гепатотоксичности парацетамола, которое в основном связано с истощением в организме половозрелых млекопитающих запасов глутатиона и накоплением промежуточных продуктов метаболизма обладающих гепатотоксическим действием, а именно, образовании из парацетамола в системе ферментов монооксигеназ (цитохрома P<sub>450</sub>) N-ацетил-p-бензохинонимина) [2,3].

В отличие от этого, в группе животных предварительно получавших камедь смолы ферулы асафетида отмечается отчетливая сохранность внешнесекреторной функции печени и химического состава желчи.

Из данных таблицы 1 видно, что у животных получавших превентивно КСФА в дозе 50 мг/кг желчевыделение увеличивалось на 162,5% по сравнению с контролем, а в дозе 100 мг/кг- на 140,6%. Однако они не достигали уровня здоровых крыс. Аналогичные характерные результаты получены нами в группе животных предварительно получавших Легалон. Следовательно, если под влиянием парацетамола желчевыделительная функция печени существенно угнетается, то под влиянием КСФА и Легалона она отчетливо сохраняется.

Примечательно, что по своей фармакологической эффективности КСФА, особенно в дозе 50 мг/кг, превосходит эффект известного эталонного гепатопротектора Легалона. Превентивное введение КСФА и Легалона у животных с острым парацетамоловым гепатитом оказывает отчетливое положительное влияние и на исследуемые компоненты желчи. Так, суммарное содержание желчных кислот в желчи, в группе животных получавших КСФА в дозе 50 мг/кг, была большей на 123,5% по сравнению с контролем, а в дозе 100 мг/кг – на 117,9%. В данной группе животных содержание холестерина и билирубина также превышает уровень контроля соответственно на 95,7% и 113,9%. Увеличение дозы препарата в два раза, как видно из данных таблицы 1, не приводило к нарастанию отмеченного эффекта, то есть количество холестерина и билирубина в желчи за четыре часа опыта была большей на 81,0% и 96,2% соответственно.

Таблица 1

Сравнительное изучение профилактического действия различных доз КСФА и Легалона на желчевыделительную функцию печени при остром парацетамоловом гепатите (за 4 часа опыта в пересчете на 100 гр массы тела крыс).

Группы	Желчь,мл	Желчные кислоты, мг	Холестерин, Мг	Билирубин, Мкг
Интактный	1,46±0,10	7,45±0,49	0,329±0,025	122,52±6,42
H <sub>2</sub> O +ОЛГ (контроль) P	0,32±0,05 <0,001	2,29±0,22 <0,001	0,116±0,014 <0,001	45,05±6,45 <0,001
КСФА 50 мг/кг+ ОЛГ P P <sub>1</sub>	0,84±0,13 <0,02 <0,02	5,12±0,59 <0,05 <0,01	0,227±0,023 <0,05 <0,01	96,35±6,61 <0,05 <0,01
КСФА 100 мг/кг+ОЛГ P P <sub>1</sub>	0,77±0,13 <0,01 <0,05	4,99±0,42 <0,02 <0,01	0,210±0,022 <0,02 <0,02	88,39±5,84 <0,02 <0,01
Легалон <sub>100</sub> + ОЛГ P P <sub>1</sub>	0,76±0,07 <0,01 <0,01	4,63±0,33 <0,01 <0,002	0,201±0,023 <0,02 <0,05	80,49±7,04 <0,01 <0,02

Примечание: P- достоверность данных относительно животным интактных групп, P<sub>1</sub> - достоверность данных леченных животных по отношению к контрольных групп

Таким образом, результаты проведенных фармакологических и биохимических исследований позволяют заключить, что КСФА, подобно Легалону, предотвращает повреждения печени при воздействии парацетамола.

Такой положительный эффект исследуемых препаратов вероятно обусловлен тем, что они обладают антиоксидантным действием так как парацетамол инициирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) активируя выработку свободных радикалов которые разрушают мембраны клеток печени [3].

Вывод. 1. У крыс с острым лекарственным гепатитом индуцированного парацетамолом отмечается значительные нарушения экскреторной функции печени и химического состава желчи.

2. Гепатопротектор Легалон при профилактическом введении отчетливо предотвращает нарушения функционального состояния печени при остром парацетамоловом гепатите, проявляющемся в снижении желчевыделительной функции органа.

3. КСФА при остром лекарственном гепатите оказывает отчетливое гепатопротекторное свойство и по своей фармакологической активности он не уступает Легалону.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Иванова В.В., Лигостаева Ю.В., Потеряева О.Н. и соавт. Изучение гепатопротекторного действия растительного экстракта коры березы при экспериментальном гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом // *Фундаментальные исследования*. - 2013. - №3. - С.277-279.

2. Ивашкин В.Т., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - Москва, 2009. - № 2. - С.21-29.

3. Какорин П.А., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и соавт. Гепатопротекторная активность водного извлечения из побегов *Caragana Jubata* (PALL.) Poit. на модели острого гепатита, индуцированного ацетаминофеном у крыс // *Биомедицинская химия*. - 2018. - Т.64, вып. 3. - С. 241-246.

4. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х. Янги фармакологик фаол бирикмаларнинг гепато-билиар тизим фаолиятига таъсирини ўрганиш усуллари. Тошкент. - 2017. 64 б.

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

6. Пашко А.Ю. Доза зависимое гепатотоксическое действие парацетамола и его коррекция комбинацией таурина с цинка диаспаратом // *Сборник научных трудов "БГМУ:90 лет в авангарде медицинской науке и практики"*. - Минск. - 2014. - С. 224-226.

7. Хакимов З.З., Мавланов Ш.Р., Акромов Я.З. Влияние липотона на функциональное состояние печени в норме и ее остром поражении // *Доклады Академии Наук Узбекистана*. - 2005. - №4-5. - С.94-98.

8. Хакимов З.З., Махмудов С.С. Госсипол полимер композициясининг экспериментал ўткир гепатитларда жигарнинг сафро ажратиш фаолиятига таъсири. *Ўзбекистон тиббиёт журналы*. - 2011. - №1. - С.99-101.