

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-11-3-8
© Коллектив авторов, 2022

*В. Н. Сыров**, *С. Д. Гусакова*, *З. А. Хушбактова*, *Ф. Р. Эгамова*, *Ш. К. Хидоятова*,
Ш. Ш. Сагдуллаев

ГЕПАТОЗАЩИТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОЙ ФИТОКОМПОЗИЦИИ ИЗ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ, ЭКДИСТЕРОНОМ И ЛИКОПИНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ СРАВНИТЕЛЬНО С ФОСФОГЛИВОМ

Институт химии растительных веществ имени академика С. Ю. Юнусова АН РУз, Узбекистан, 100170, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека 77.

* e-mail: Syrov46@mail.ru

Фитокомпозиция, содержащая соевый лецитин, глицирризиновую кислоту, ликопин и экдистерон (условное название “гепалипин”), при введении подопытным животным на фоне развивающегося хронического токсического гепатита, вызываемого четыреххлористым углеродом, в значительной степени препятствует развитию цитолитически-холестатического поражения печени, способствует поддержанию на достаточном уровне белок- и гликогенсинтезирующей функции печени, уменьшению ее жирового перерождения, сдерживанию нарушений пигментного обмена, проявляет антиоксидантное действие. Под влиянием гепалипина в меньшей степени нарушается скорость секреции желчи и ее химический состав. Продолжающееся введение крысам гепалипина еще в течение 2 недель после прекращения инъекций четыреххлористого углерода способствует практически полному восстановлению всех рассматриваемых показателей до их значений у интактных животных. По выраженности своего гепатопротекторного действия в условиях экспериментального хронического гепатита гепалипин показал статистически значимые преимущества по сравнению с препаратом фосфоглив.

Ключевые слова: фитокомпозиция природных веществ; фосфоглив; хронический СС₁₄-гепатит; гепатопротекторное действие; крысы.

В настоящее время число заболеваний гепатобилиарной системы во всем мире неуклонно возрастает. Помимо вирусного поражения печени, часто наблюдаются нарушения ее метаболически-функционального состояния при различных токсических воздействиях, связанных с неблагоприятными производственными условиями, неумеренным употреблением алкоголя, неконтролируемым приемом лекарств, общим ухудшением экологической обстановки и др. [1 – 5]. Для патогенетической терапии гепатитов, цирроза печени и жирового гепатоза с успехом применяют самые разнообразные гепатопротекторные средства [6]. Среди них определенного внимания заслуживают комбинированные препараты, особенно созданные на основе эссенциальных фосфолипидов с добавлением растительных субстанций, обладающих способностью оптимизировать течение нарушенных обменных процессов в пораженном органе, оказывающих мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие, улучшающих желчсекреторные процессы. Эти препараты привлекают к себе все большее внимание в связи с их высокой гепатопротекторной активностью. Так, в частности, описан значительный терапевтический эффект у препарата фосфоглив, содержащего соевые фосфолипиды

и тринатриевую соль глицирризиновой кислоты [7, 8]. В связи с вышеизложенным разработка и создание новых комплексных препаратов с выраженной гепатопротекторной активностью для практической гепатологии является крайне актуальной проблемой.

В настоящей работе в качестве гепатопротекторного средства изучалась фитокомпозиция, включающая в себя эссенциальные фосфолипиды, ликопин, глицирризиновую кислоту и фитоэкдистероид экдистерон (условное название — препарат “гепалипин”). Сравнение проводили с известным гепатопротекторным средством фосфогливом [6].

Экспериментальная химическая часть

В качестве источника фосфолипидов использовали соевый лецитин марки “Lipoid S 80” (производство Lipoid GmbH, Германия) с содержанием фосфатидилхолина 78 – 80 %. Источником ликопина являлся препарат Redivivo Lycopene 10 % CWS/S-TG (производство DSM Nutritional Products, Inc., Швейцария) с содержанием ликопина 10 %. Глицирризиновая кислота (производитель ОП Института химии растительных веществ АН РУз) имела чистоту не менее 80 % и соответствовала ФС 42 Уз-0979-2012 “Глицирризиновая

кислота”. Экдистерон (из наземной части живучки туркестанской *Ajuga turkestaica* [9]), являющийся действующей субстанцией (производитель ОП Института химии растительных веществ АН РУз) препарата “Экдистен”, имел чистоту 96 % и соответствовал ФС 42 Уз-0135-2016 “Экдистен”.

Для получения фитокомпозиции лецитин расплавляли при температуре не выше 50 °С, глицерризиновую кислоту и экдистерон растворяли в небольшом количестве 96 % этанола, препарат Redivivo Lycorone 10 % CWS/S-TG обводняли дистиллированной водой. В расплавленный лецитин добавляли при постоянном перемешивании последовательно обводненный препарат Redivivo Lycorone 10 % CWS/S-TG, затем спиртовые растворы глицерризиновой кислоты и экдистерона. Перемешивание продолжали до получения однородной массы, затем смесь охлаждали до комнатной температуры. Соотношение компонентов в фитокомпозиции (%) — лецитин : глицерризиновая кислота : препарат Redivivo Lycorone 10 % CWS/S-TG : экдистерон соответственно 84,4 : 10,0 : 0,6 : 5,0 является оптимальным [10].

Для определения наличия в субстанции лецитина, глицерризиновой кислоты, каротиноидов (ликопин) и экдистерона пользовались следующими методами.

Лецитин определяли методом ТСХ на стеклянной пластинке с закрепленным слоем силикагеля (Merck), используя системы растворителей и проявитель, как описано в [11]. Стандартом служил 80 % фосфатидилхолин “Lipoid S 80” (Lipoid GmbH, Германия).

Наличие глицерризиновой кислоты в субстанции устанавливали путем смешивания 0,02 г субстанции с 2 мл хлороформа, добавления 10 капель уксусного ангидрида и 3 капель концентрированной серной кислоты. Окрашивание нижнего слоя жидкости в оранжевый цвет подтверждал наличие глицерризиновой кислоты (ФС 42 Уз-0979-2012).

Для определения содержания каротиноидов (препарат Redivivo Lycorone 10 % CWS/S-TG) использовали спектрофотометрический метод в соответствии с ВФС 42 Уз 0618-2003 “Масло облепиховое”. Анализ проводили на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu), оптическую плотность раствора каротиноидов измеряли при длине волны $\lambda = 450$ нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количественное определение экдистерона осуществляли по ФС 42 Уз-0135-2016 сочетанием методов ТСХ на пластинке “Silufol UV” (Чехия) и спектрофотометрии. Для анализа ТСХ около 2 г субстанции растворяли в 96 % этаноле в мерной колбе на 25 мл, доводили раствор до метки и перемешивали (раствор I). Для приготовления раствора рабочего стандартного образца (PCO) экдистерона около 0,1 г экдистерона растворяли в 96 % спирте в мерной колбе на 25 мл и доводили объем раствора спиртом до метки (раствор II).

Пластинку “Silufol UV” (Чехия) размером 15 × 15 см делили на 3 полосы. Первую полосу оставляли в качестве контрольной; на стартовую линию второй наносили микропипеткой в виде полосы дли-

ной 3 см 0,05 мл раствора II, на третью полосу такой же длины — 0,1 мл раствора I. Пластинку высушивали на воздухе, помещали в камеру со смесью растворителей хлороформ — метиловый спирт — ацетон (6:2:1) и хроматографировали восходящим методом. После поднятия фронта растворителей пластинку вынимали из камеры, сушили на воздухе до исчезновения запаха растворителей и отмечали в УФ-свете ($\lambda = 254$ нм) зону, находящуюся на уровне основного пятна PCO экдистерона (синего цвета) на первой и второй полосах.

Зоны вырезали и переносили в колбы вместимостью 100 мл с притертыми пробками, приливали по 10 мл 96 % спирта, встряхивали на вибрационном аппарате в течение 3 ч, затем фильтровали через стеклянный фильтр. Оптическую плотность полученных элюатов (раствора PCO экдистерона и испытуемого раствора) измеряли на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu) при длине волны $\lambda = 242$ нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали элюат с зоны контрольной полосы.

Содержание экдистерона в субстанции гепалипина (%) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100}{D_0 \cdot a_1},$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора PCO экдистерона; a_1 — масса навески субстанции препарата, г; a_0 — масса навески PCO экдистерона, г.

Экспериментальная фармакологическая часть

Гепатозащитную эффективность фитокомпозиции (гепалипин) изучали в условиях хронического токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом (CCl_4), у крыс-самцов с начальной массой 150 – 170 г. Использовались животные, полученные из вивария при отделе фармакологии и токсикологии ИХРВ АН РУз. Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях).

Четыреххлористый углерод вводили животным подкожно в виде 50 % масляного раствора из расчета 0,12 мл/100 г массы тела 2 раза в неделю на протяжении 7 недель [12]. Начиная с 21 дня эксперимента, одновременно с CCl_4 крысы одной группы также получали гепалипин, а другой — фосфоглив (использовали аптечный вариант фосфоглива в виде капсул с гранулированным порошком производства ОАО “Фармстандарт-Лекарства” (Россия) перорально ежедневно в дозе 50 мг/кг. В динамике через 7, 15, 30 сут их введения часть животных декапитировали (под легким эфирным наркозом) для проведения биохимических исследований, а часть животных использовали для изучения влияния препаратов на желчсекреторные процессы. Наряду с этим, аналогичные исследования

проведены с крысами, которым после прекращения инъекций CCl_4 еще в течение 2 недель продолжали вводить гепалипин и фосфоглив. О выраженности лечебного действия исследуемых препаратов судили по изменению активности в сыворотке крови аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего содержания белка и альбуминов, а также общего и непрямого билирубина, используя общепринятые методы [13]. Непосредственно в ткани печени определяли содержание гликогена [14], триглицеридов [15], малонового диальдегида (МДА) [16], активность каталазы [17] и супероксиддисмутазы (СОД) [18]. В каждый срок наблюдения для определения влияния гепалипина и фосфоглива на процесс секреции желчи у крыс, находящихся под наркозом (1 % раствор барбитала в дозе 1,0 мл на 100 г массы, внутривенно), через катетер, вставленный в общий желчный проток, собирали желчь. В желчи определяли содержание желчных кислот [19], холестерина [20] и билирубина [21].

Все полученные данные подвергали статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что при длительной интоксикации крыс относительно малыми дозами CCl_4 наблюдается постепенное развитие патологических изменений в метаболически-функциональном состоянии печени, характеризующих формирование хронического гепатита [12]. Об усилении цитолиза гепатоцитов свидетельствует повышение активности в сыворотке крови ферментов АлАТ и АсАТ. На развитие явлений холестаза указывает повышение активности ЩФ, кроме этого наблюдается прогрессирующая гипербилирубинемия. Также в сыворотке кро-

ви отмечено выраженное снижение общего содержания белка, преимущественно за счет альбуминов.

Непосредственно в ткани печени выявляется ослабление гликогенсинтезирующей функции, увеличение содержания триглицеридов, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты организма: каталазы и супероксиддисмутазы, усиление процессов перекисного окисления липидов. На протяжении всего опыта также отмечается торможение секреции желчи, снижение в ней содержания желчных кислот и холестерина, нарушение в печеночном звене обмена билирубина (табл. 1 – 3). Как видно из представленных таблиц, все эти негативные изменения регистрируемых показателей оказались настолько сильно выраженными к окончанию введения четыреххлористого углерода, что даже по истечению 2 недель после прекращения инъекций данного токсиканта наблюдалась лишь очень слабая и недостоверная тенденция (и далеко не во всех случаях) к их нормализации. При введении же на этом фоне гепалипина, как и фосфоглива, во все сроки наблюдения отмечается достаточно выраженное предотвращение ими цитолитического поражения печени, поддержание белок- и гликогенсинтезирующей функции печени, уменьшение ее жирового перерождения, увеличение антиоксидантного эффекта, улучшение пигментного обмена. Оба препарата также способствовали поддержанию на более высоком уровне таких специфических функций печени, как интенсивность секреции желчи, обмен билирубина, синтез желчных кислот, экскреция холестерина.

Причем при продолжении введения крысам гепалипина и фосфоглива уже после прекращения их затравки CCl_4 в течение 2 последующих недель наблюдается в первом случае практически полная нормализация

Таблица 1
Влияние гепалипина и препарата сравнения фосфоглива на динамику изменения некоторых биохимических показателей крови у крыс с хроническим гепатитом, вызванным четыреххлористым углеродом ($M \pm m$, $n = 6$)

Условия эксперимента	Дни введения препаратов	АлАТ	АсАТ	ЩФ, Ед/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин не прямой, мкмоль/л	Общий белок, г%	Альбумины, г%
		ммоль ПВКна 1 мл сыворотки крови за 1 ч инкубации						
Интактные животные	-	0,96 ± 0,06	1,48 ± 0,08	162 ± 9,4	6,45 ± 0,20	1,88 ± 0,05	7,3 ± 0,15	2,96 ± 0,08
Введение CCl_4 (контроль)	28-й	2,72 ± 0,15*	2,22 ± 0,14*	232 ± 11,2*	14,20 ± 0,46*	6,27 ± 0,15*	6,6 ± 0,12*	2,54 ± 0,06*
CCl_4 + гепалипин	28 + 7	2,18 ± 0,12***	1,72 ± 0,10**	190 ± 10,8**	10,12 ± 0,38***	4,22 ± 0,20***	7,0 ± 0,13**	2,82 ± 0,10**
CCl_4 + фосфоглив	28 + 7	2,44 ± 0,14*	1,78 ± 0,12**	210 ± 11,0*	11,18 ± 0,32***	4,90 ± 0,26***	6,8 ± 0,20	2,64 ± 0,10*
CCl_4 (контроль)	35-й	2,44 ± 0,10*	1,96 ± 0,08*	240 ± 9,4*	14,30 ± 0,52*	6,20 ± 0,08*	6,2 ± 0,12*	2,24 ± 0,08*
CCl_4 + гепалипин	35 + 14	1,56 ± 0,08***#	1,50 ± 0,09**	180 ± 9,2**	9,22 ± 0,26***#	3,24 ± 0,10***#	6,9 ± 0,20**	2,70 ± 0,14**
CCl_4 + фосфоглив	35 + 14	2,10 ± 0,10***	1,60 ± 0,14**	196 ± 9,6***	10,40 ± 0,32***	4,18 ± 0,12***	6,5 ± 0,09*	2,56 ± 0,12*
CCl_4 (контроль)	50-й	2,36 ± 0,12*	1,90 ± 0,06*	230 ± 8,2*	14,52 ± 0,48*	6,34 ± 0,12*	6,0 ± 0,10*	2,12 ± 0,06*
CCl_4 + гепалипин	50 + 30	1,10 ± 0,08***#	1,46 ± 0,06**	170 ± 7,6**	7,15 ± 0,28***#	2,66 ± 0,10***#	6,6 ± 0,12***#	2,72 ± 0,08***#
CCl_4 + фосфоглив	50 + 30	1,62 ± 0,10***	1,58 ± 0,08**	186 ± 8,0**	9,60 ± 0,32***	3,16 ± 0,08***	6,3 ± 0,06***	2,50 ± 0,04***
CCl_4 (контроль)	50-й	2,48 ± 0,14*	1,96 ± 0,10*	198 ± 8,2*	13,8 ± 0,42*	3,22 ± 0,08*	5,6 ± 0,10*	1,92 ± 0,05*
CCl_4 + гепалипин	50 + 45	0,94 ± 0,05***#	1,44 ± 0,08**	160 ± 10,2**	6,30 ± 0,24**	2,00 ± 0,04**	7,2 ± 0,16***#	2,94 ± 0,14***#
CCl_4 + фосфоглив	50 + 45	1,15 ± 0,06**	1,50 ± 0,08**	0,168 ± 9,6**	7,10 ± 0,28**	2,16 ± 0,16**	6,7 ± 0,12***	2,46 ± 0,06***

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — достоверность по сравнению с показателями интактных животных; ** — достоверность по сравнению с показателями контроля; # — достоверность между двумя опытными группами (уровень достоверности принят при $p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние гепалипина и препарата сравнения фосфоглива на динамику изменения некоторых показателей метаболически-функционального состояния печени у крыс с хроническим гепатитом, вызванным четыреххлористым углеродом ($M \pm m, n = 6$)

Условия эксперимента	Дни введения	Гликоген, мг %	Триглицериды, мг %	МДА, нмоль/мг белка	Каталаза, моль/мин/г белка	СОД, УЕ/мин/мг белка	Общее количество желчи за 4 ч, мг/100 г массы
Интактные животные	-	2010 ± 132	1326 ± 126	0,576 ± 0,04	12,6 ± 0,48	0,810 ± 0,06	1040 ± 38
Введение CCl ₄ (контроль)	28-й	1112 ± 128*	2150 ± 132*	1,195 ± 0,07*	9,4 ± 0,34*	0,450 ± 0,02*	734 ± 57*
CCl ₄ + гепалипин	28 + 7	1756 ± 130**	1480 ± 92**	0,820 ± 0,05***	10,8 ± 0,22***	0,710 ± 0,05**	900 ± 42***
CCl ₄ + фосфоглив	28 + 7	1622 ± 112***	1520 ± 106**	0,950 ± 0,06***	10,2 ± 0,36*	0,620 ± 0,04***	884 ± 19***
CCl ₄ (контроль)	35-й	710 ± 52*	2800 ± 140*	1,215 ± 0,09*	8,0 ± 0,12*	0,380 ± 0,03*	880 ± 32*
CCl ₄ + гепалипин	35 + 14	1689 ± 104**.#	1560 ± 116**	0,826 ± 0,04***.#	11,2 ± 0,16***.#	0,680 ± 0,06**	950 ± 48
CCl ₄ + фосфоглив	35 + 14	1322 ± 98***	1910 ± 118***	0,990 ± 0,06*	10,6 ± 0,18***	0,546 ± 0,04***	890 ± 36*
CCl ₄ (контроль)	50-й	660 ± 48*	4500 ± 262*	1,300 ± 0,09*	5,8 ± 0,10*	0,310 ± 0,02*	828 ± 34*
CCl ₄ + гепалипин	50 + 30	1610 ± 102***.#	1600 ± 110**.#	0,840 ± 0,08***	9,8 ± 0,11***.#	0,610 ± 0,06***.#	996 ± 52**
CCl ₄ + фосфоглив	50 + 30	1280 ± 9,4***	2020 ± 126***	0,998 ± 0,08***	8,6 ± 0,13***	0,462 ± 0,005***	910 ± 20*
CCl ₄ (контроль)	50-й	790 ± 64*	4300 ± 198*	1,012 ± 0,05*	8,2 ± 0,14*	0,320 ± 0,04*	856 ± 42*
CCl ₄ + гепалипин	50 + 45	1890 ± 116**.#	1410 ± 130**	0,580 ± 0,04**.#	12,8 ± 0,10**.#	0,806 ± 0,05**.#	1266 ± 85***.#
CCl ₄ + фосфоглив	50 + 45	1552 ± 96***	1590 ± 142**	0,780 ± 0,05***	9,8 ± 0,08***	0,662 ± 0,04**	986 ± 18***

метаболически-функционального состояния печени (по всем рассматриваемым показателям), во втором случае этот процесс, хотя также носит заметный характер, но проявляется слабее (табл. 1 – 3). Так, из табл. 1 видно, что активность ферментов — маркеров синдрома цитолиза гепатоцитов АлАТ и АсАТ при введении гепалипина была на 7, 14, 30 и 45 дни его введения ниже контрольных значений на 19,9 – 22,5, 36,1 – 23,5, 53,4 – 23,2 и 62,1 – 26,5 %, соответственно. Эффект фосфоглива составлял только 10,3 – 19,8, 13,9 – 18,4, 31,4 – 16,8 и 53,6 – 23,5 %, соответственно.

Другим показателем эффективности гепатопротекторного действия гепалипина при хроническом CCl₄-гепатите является, как уже отмечалось, уменьшение под его влиянием явлений внутрипеченочного холестаза, являющегося существенным звеном в патогенезе токсических поражений печени, о степени выраженности которого в основном судили по показателю

активности ЩФ в сыворотке крови. В сопоставлении с фосфогливом был получен следующий результат. На 7, 14, 30 и 45 дни введения препаратов активность ЩФ была ниже соответствующего контроля на 18,1 – 9,5, 25,0 – 18,3, 26,1 – 19,1 и 19,2 – 15,2 %. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении гипербилирубинемии (наблюдалось снижение как общего, так и непрямого билирубина). Как видно из этой же табл. 1, а также табл. 2, CCl₄ у животных контрольной группы способствовал развитию на всем протяжении эксперимента синдрома недостаточности синтетических процессов в гепатоцитах. Так, на 28, 35 и 50 день введения токсиканта уровень общего белка и альбуминов в сыворотке крови снижается по отношению к показателям интактных животных на 9,6 и 14,2, 15,1 и 24,3, 17,8 и 28,4 %.

Через 2 недели после прекращения его введения в организме животных не только не отмечено тенденции

Таблица 3

Влияние гепалипина и препарата сравнения фосфоглива на химический состав желчи у крыс с хроническим гепатитом, вызванным четыреххлористым углеродом ($M \pm m, n = 6$)

Условия эксперимента	Дни введения препаратов	Общее количество в мг/100 г массы тела за 4 ч		
		Билирубин	Желчные кислоты	Холестерин
Интактные животные	-	0,144 ± 0,01	9,902 ± 0,44	0,201 ± 0,03
Введение CCl ₄ (контроль)	28-й	0,065 ± 0,007*	4,898 ± 0,36*	0,128 ± 0,01*
CCl ₄ + гепалипин	28 + 7	0,142 ± 0,02**	8,860 ± 0,42**.#	0,186 ± 0,002**
CCl ₄ + фосфоглив	28 + 7	0,119 ± 0,01**	7,324 ± 0,38***	0,164 ± 0,04
CCl ₄ (контроль)	35-й	0,078 ± 0,008*	5,658 ± 0,52*	0,124 ± 0,01*
CCl ₄ + гепалипин	35 + 14	0,140 ± 0,02**	9,200 ± 0,50**.#	0,192 ± 0,02**
CCl ₄ + фосфоглив	35 + 14	0,112 ± 0,01***	7,690 ± 0,44***	0,176 ± 0,03
CCl ₄ (контроль)	50-й	0,088 ± 0,006*	4,984 ± 0,42*	0,116 ± 0,02*
CCl ₄ + гепалипин	50 + 30	0,156 ± 0,02**	9,500 ± 0,52**	0,200 ± 0,03**
CCl ₄ + фосфоглив	50 + 30	0,118 ± 0,006**	8,100 ± 0,44***	0,180 ± 0,02**
CCl ₄ (контроль)	50-й	0,090 ± 0,01*	5,642 ± 0,52*	0,144 ± 0,02*
CCl ₄ + гепалипин	50 + 45	0,172 ± 0,02**.#	10,360 ± 0,58**.#	0,232 ± 0,02**.#
CCl ₄ + фосфоглив	50 + 45	0,122 ± 0,01	8,810 ± 0,36**	0,180 ± 0,01**

к восстановлению этих показателей, напротив, уровни общего белка и альбуминов продолжали снижаться и были ниже нормы на 23,3 и 35,1 %. Введение гепалипина и фосфоглива повышало уровень общего белка по отношению к контролю на 7 сут введения на 6,1 – 3,0, на 14 сут на 11,3 – 4,8; на 30 сут на 10,0 – 5,0 и на 45 сут на 28,6 – 19,6 %. Также оба препарата увеличивали и концентрацию альбуминов. В эти сроки эффект их введения составлял 11,0 – 3,9, 20,5 – 14,3, 28,3 – 17,9 и 53,1 – 28,1 %. Содержание гликогена в печени контрольных животных, по мере их заправки CCl_4 , снижалось к 28 дню на 44,7 %, к 35 дню — на 64,7 %, а к 50 дню — на 67,2 % (табл. 2), что прогностически могло привести к самым нежелательным последствиям. И даже через 2 недели после прекращения инъекций CCl_4 содержание гликогена имело лишь слабую тенденцию к восстановлению (было ниже его уровня у интактных животных на 60,7 %). Гепалипин и фосфоглив существенно поддерживали запас гликогена в печени. На 7, 14, 30 и 45 дни их введения содержание гликогена было выше, чем в соответствующем контроле на 57,9 – 45,9, 137,9 – 86,2, 143,9 – 93,9 и 139 – 96,4 %. Причем содержание гликогена в печени крыс, получавших гепалипин еще в течение 2 недель после прекращения интоксикации CCl_4 , уже достоверно не отличались от нормы (ниже всего на 5,9 %, $p > 0,05$). Существенно препятствовали тестируемые препараты, особенно гепалипин, накоплению триглицеридов в печени, хотя в этом случае достоверные отличия между ними были только на 30 день введения (табл. 2).

Данные о динамике изменения показателей перекисного окисления липидов и отражающие состояние системы эндогенной антиоксидантной защиты по изучению активности таких ферментов, как каталаза и СОД, также представлены в табл. 2. Из этой таблицы видно, что при введении крысам с гепатитом гепалипина и фосфоглива отмечается во все сроки наблюдения более низкое, по сравнению с контролем, содержание в ткани печени МДА и значительно меньшее угнетение активности каталазы и СОД. Введение гепалипина и фосфоглива, особенно к 45 дню, приводит к тому, что под влиянием первого из них содержание МДА не отличается от показателей интактного контроля, а под действием второго — на 35,4 % выше, в то время как у крыс контрольной группы содержание МДА выше, чем у интактных животных, на 75,7 %. Активность каталазы и СОД в это время у крыс, получавших гепалипин, также не отличается от показателей интактных животных. А у крыс, получавших фосфоглив, на 22,2 и 18,3 % остается ниже, чем у интактных животных. Здесь, как и в некоторых других случаях, преимущество гепалипина перед фосфогливом может быть объяснено присутствием в разработанной фитокомпозиции таких активных веществ, как экдистерон и ликопин. Экдистерон обладает белково-анаболическим, гиполлипидемическим, мембраностабилизирующим и другими позитивными эффектами на обмен веществ в организме [9, 22, 23], а ликопин

является довольно мощным антиоксидантным средством [24]. Из табл. 2 также видно, что скорость секреции желчи у крыс с хроническим CCl_4 -гепатитом на фоне лечения гепалипином и фосфогливом нарушалась менее значительно. Если в контроле через 28, 35 и 50 дней введения CCl_4 общее количество желчи, выделившееся за 4 ч наблюдения, было все время достоверно ниже, чем у интактных животных (по прошествии еще 2 недель после прекращения интоксикации оно практически не менялось), то при введении обоих препаратов это снижение было менее значительным.

Введение гепалипина и фосфоглива в течение 7, 14 и 30 дней приводило к тому, что в эти сроки общее количество выделившейся желчи было на 22,6 – 20,4, 7,9 – 1,1, 20,3 – 9,9 % выше соответствующего контроля. Продолжающееся же введение гепалипина еще в течение 2 недель способствовало увеличению количества выделившейся желчи (за 4 ч наблюдения) по сравнению с контролем на 47,9 % и даже перекрывало соответствующий показатель у интактных животных на 21,7 %. При введении фосфоглива выделяемое количество желчи к этому сроку было на 15,2 % выше, чем в контроле, однако все же оставалось ниже интактного уровня. Под действием гепалипина, как и фосфоглива, но опять же в более выраженной степени, происходили положительные сдвиги и в составе основных химических ингредиентов желчи (табл. 3).

Таким образом, полученные результаты исследования показали, что гепалипин более эффективно, чем фосфоглив, устраняет гепатотоксическое действие CCl_4 на метаболически-функциональное состояние печени в условиях хронического гепатита. Это связано с его выраженным оптимизирующим действием на метаболизм печеночных клеток, а также антиоксидантным эффектом при развитии данной патологии и, в связи с этим, нормализующим влиянием на общее состояние гепатобилиарной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. Н. Минушкин, *Гастроэнтерол.*, № 1 – 2, 2 – 8 (2005).
2. С. В. Моисеев, *Клин. фармакол. и терапия*, № 1 – 2, 10 – 14 (2005).
3. Г. Г. Онищенко, *Мед. курьер*, № 1 – 2, 13 – 15 (2002).
4. С. Д. Подымова, *Болезни печени*, Медицина, Москва (1993).
5. Ш. Шерлок, Дж. Дули, *Заболевания печени и желчных путей*, Пер. с англ., ГЭОТАР- Медиа, Москва (1999).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА “Новая волна”, Москва (2008), сс. 526 – 529.
7. И. А. Василенко, Г. В. Долгова, Г. М. Сорокоумова и др., *Рус. мед. журн.*, 18(6), 352 – 355 (2010).
8. В. Ф. Учайкин, В. И. Лучшев, С. Н. Жаров и др., *Клин. мед.*, № 5, 39 – 42 (2000).
9. U. Y. Yusupova, N. Sh. Ramazonov, V. N. Syrov, Sh. Sh. Sagdullaev, *Phytoecdysteroids (Properties, Biological Activity and Applications)*, Springer, Singapore (2022); doi: 10.1007 / 978-981-16-67-11-4
10. Ш. Ш. Сагдуллаев, Н. В. Турсунова, С. Д. Гусакова и др., Патент РУз – UZ IAP 05701, Бюл. № 12 (2018).
11. М. Кейтс, *Техника липидологии*, Мир, Москва (1975).
12. Н. Х. Абдуллаев, *Патохимия и патогенетическая терапия хронических гепатитов и цирроза печени*, Медицина, Ташкент (1968).

13. В. С. Камышников, *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*, МЕД-пресс-информ, Москва (2009).
14. S. Lo, J. C. Russell, A. W. Taylor, *J. Appl. Physiol.*, **28**(2), 234 – 236 (1970).
15. B. P. Neri, C. S. Frings, *Clin. Chem.*, **19**(10), 1201 – 1202 (1973).
16. И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили, *Современные методы в биохимии*, В. Н. Орехович (ред.), Медицина, Москва (1977), сс. 66 – 68.
17. М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев, *Лаб. дело*, № 1, 16 – 19 (1988).
18. Е. Е. Дубинина, Л. А. Сальникова, Л. Ф. Ефимова, *Лаб. дело*, № 10, 30 – 33 (1983).
19. Я. И. Карбач, *Биохимия*, **26**(2), 305 – 309 (1961).
20. С. М. Дроговоз, *Вопр. мед. химии*, № 4, 397 – 400 (1971).
21. Н. П. Скакун, *Пробл. эндокринолог.*, № 6, 75 – 78 (1956).
22. В. Н. Сыров, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 5, 61 – 65 (1994).
23. В. Н. Сыров, *Фармацевт. бюл. (г. Караганда)*, № 3 – 4, 111 – 117 (2015).
24. M. X. Nguyen, S. J. Schwartz, *Food Tech.*, **53**, 38 – 45 (1999).

Поступила 15.03.22

HEPATOPROTECTIVE EFFICACY OF A NEW PHYTOCOMPOSITION OF ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS WITH GLYCYRRHIZIC ACID, ECDYSTERONE AND LYCOPENE IN EXPERIMENTAL CHRONIC HEPATITIS COMPARED TO PHOSPHOGLIV

V. N. Syrov*, S. D. Guskova, Z. A. Khushbaktova, F. R. Egamova, Sh. K. Khidoyatova, and Sh. Sh. Sagdullaev

Acad. S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, AS RUz, Tashkent, 100170 Uzbekistan

* e-mail: Syrov46@mail.ru

A phytocomposition of soy lecithin, glycyrrhizic acid, lycopene, and ecdysterone (conventional name “Hepalipin”) when administered to experimental animals against the background of developing chronic toxic hepatitis caused by carbon tetrachloride, significantly prevents the development of cytolytic-cholestatic liver damage, contributes to the maintenance of protein- and glycogen-synthesizing function of the liver, reduces its fatty degeneration, restrains the disorders of pigment metabolism, and exhibits an antioxidant effect. Hepalipin improves disturbed bile chemical composition and secretion. The continued administration of Hepalipin to rats for next two weeks after the cessation of carbon tetrachloride injections lead to almost complete restoration of all studied parameters to their initial (intact) values. In conditions of experimental chronic hepatitis, Hepalipin showed statistically significant advantages compared to Phosphogliv in terms of the intensity of the hepatoprotective effect.

Keywords: phytocomposition of natural substances; Phosphogliv; chronic CCl₄-hepatitis; hepatoprotective effect; rats.