

ЛАБОРАТОРНОЕ ДЕЛО

УДК: 615.015:616-006.

ФАРМАЦЕВТИК ПРЕПАРАТНИНГ ФИБРОЗ ЖАРАЁНЛАРИГА ТАЪСИРИНИ ЛАБОРАТОРИЯ ШАРОИТИДА ЎРГАНИШ

Аҳунджанова Л.Л.

Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази,
Тошкент

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение развития процесса фиброза в печени при хроническом экспериментальном гепатите, оценка основных лабораторных показателей фиброгенеза, изучение антифибротического действия фармацевтического препарата в экспериментальной модели.

Материал и методы исследования. В исследовании в качестве объектов были выбраны белые половозрелые крысы-самцы с массой тела 100 ± 10 г. Все животные содержались в одинаковых условиях питания и ухода. Антифибротическая активность изучалась на ранних стадиях процесса фиброза печени. В состав применяемой биологической композиции входили гепалипин и вещество проантоцианидин из класса полифенолов. Проантоцианидин (условно названный янтоцин) был получен из растения *Alhagipseudalhagi*. Состав гепалипина (на 100 мг): 84,4 мг – липоид 80.0; 6 мг – ликопин; 5 мг – экдистен; 10 мг – глицирризиновая кислота.

Результаты. По результатам проведенного исследования установлено, что основным механизмом фиброгенеза печени в условиях хронического гепатита является нарушение белкового и липидного обмена. Замедление процессов репаративной регенерации в ткани печени может приводить к состояниям, способствующим развитию цирроза. С целью предотвращения развития фиброзной ткани было изучено действие биологической композиции, обладающей гепатопротекторными свойствами, способствующей улучшению метаболической активности печени и повышающей устойчивость организма к патогенам. Данная композиция снижает уровень перекисного окисления липидов, обладает антигипоксической активностью и способствует восстановлению и улучшению метаболических процессов в организме.

Заключение. Впервые было изучено действие комплексного препарата гепалипин и янтоцин, а также содержащихся в их составе флавоноидных соединений. В результате проведенных исследований установлено, что данные препараты оказывают положительное терапевтическое влияние на метабо-

SUMMARY

Research objective. To study the state of fibrosis in chronic experimental hepatitis, to determine the set of laboratory parameters that reflect the main mechanisms of fibrogenesis in chronic liver diseases, and to assess the antifibrotic activity of pharmaceutical composition in experimental conditions.

Materials and methods. Body weight as a research object is 100 ± 10 g. white male rats were used. All animals were kept under identical conditions of feeding and care. In the early stage of hepatic fibrosis, antifibrotic activity has been studied, the composition of the composition consists of hepalipin and a class of polyphenols – proanthocyanidine. Proanthocyanidin (conditional yantasin) *Alhagi pseudalhagi*. from the plant. Hepalipin at a ratio of 100 mg: Contains 84.4 mg 80.0 lipoids; 6 mg lycopene; 5 mg ecdystene, 10 mg glycyrrhizine acid.

Research results. Results of the study conducted: we came to the conclusion that in chronic hepatitis there are signs of a protein-forming, impaired liver function, which is the main mechanism of fibrogenesis, we studied the processes of liver tissue, that is, reparative regeneration in the liver and, as a result, factors that lead to liver cirrhosis. To prevent the development of fibrous tissue, we studied its biological composition and effect, which improves metabolic processes in the liver with hepatoprotective properties, increases resistance to pathogens and helps to restore their activity in various diseases. They restore and improve metabolic processes in the body, slow down the oxidation of lipid peroxidation and have antihypoxic activity.

Conclusion. For the first time, the effects of the combined preparation hepalipin and yantocin, as well as the flavonoid compounds contained in their composition, were studied. The results showed that these agents exert a positive therapeutic effect on metabolic processes and improve the morphofunctional state of the liver in chronic heliotrin-induced hepatitis.

Keywords: liver fibrosis, liver cirrhosis ; hepalipin; yantasin; experimental hepatitis.

лические процессы и улучшают морфофункциональное состояние печени при хроническом гелиотриновом гепатите.

Ключевые слова: фиброз печени, цирроз печени, гепалипин, янтоцин, экспериментальный гепатит.

Сурункали жигар хасталикларининг (СЖХ) шаклланишида асосий ролни фиброгенез жараёнининг кучайиши эгаллайди. Охирги пайтларда ушбу биологик жараён ҳақидаги билимлар кенгайиб, фиброзни қайтариш мумкин бўлган ҳолат сифатида кўришга имкон яратди. Бу эса, ҳатто илгарилаб кетган ҳолларда ҳам, самарали даволаш усуллари мавжуд бўлса, ижобий натижаларга эришиш имкониятини беради. Шу боис, жигардаги фиброз ривожланишининг сабаблари ва механизмларини ҳар томонлама ўрганиш ҳозирги гепатология соҳасининг устувор йўналишларидан бири ҳисобланади [6,7].

Дунё бўйлаб СЖХ, хусусан цирроз, ўлим ҳолатларининг кўпайишига сабаб бўлаётган жиддий омиллар қаторига киради ва соғлиқни сақлаш тизими учун оғир юк келтирмоқда. Эпидемиологик таҳлиллар натижасига кўра, ер юзи аҳолисининг тахминан учдан бир қисмида жигар фибрози ёки циррози мавжуд бўлиб, бу узок давом этувчи гепатоцит шикастланишлари оқибатида юзага келади ва кўп ҳолатларда гепатоцеллюляр карцинома ривожланиши учун замин яратади. Гарчи фибрознинг патогенезини тушуниш борасида анча илгарилашга эришилган бўлса-да, ҳозирча самарали терапевтик чоралар чекланганлигича қолмоқда. Бу эса СЖХ билан касалланган беморларга оғир асоратлар ривожланишининг олдини олиш мақсадида ўз вақтида ва тизимли даволашни талаб этади. Бундай асоратлар эса нафақат асосий касалликнинг оғирлашишига, балки беморнинг ҳаёт сифати пасайиши ва ҳатто ўлим ҳолатларига олиб келиши мумкин.

ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ

Сурункали тажриба гепатит шароитида жигарда фиброз жараёнининг ривожланишини таҳлил қилиш, фиброгенезнинг асосий лаборатория белгилари орқали уни баҳолаш ҳамда экспериментал моделда фармацевтик воситанинг антифиброз таъсирини ўрганиш мақсад қилинган.

ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ

Фибрознинг илк босқичларида антифиброз таъсири баҳолаш мақсадида махсус фармацевтик таркиб қўлланилди. Бу таркиб қуйидаги моддаларни ўз ичига олди:

- Гепалипин (100 мг): унинг таркибида Липоид С 80,0 – 84,4 мг, ликопин – 6 мг, экдистен – 5 мг, глицирризин кислотаси – 10 мг мавжуд;

- Проантоцианидинлар (янтацин): Alhagipseudal-hagi (ярмана) ўсимлигидан олинган.

Тадқиқот объекти: 110 та зотсиз оқ эркак каламуш (ўртача оғирлиги 100±10 г).

Модель: Гепатит ва фиброз моделини яратиш учун юкори дозали гелиотрин қўлланилди (Арипов

А.Н. ва ҳаммуаллифлар методикаси, 2022).

Текширув услублари:

- **Қон биокимёвий таҳлиллари:** АЛТ, АСТ, умумий билирубин, умумий оксил, ишқорий фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтрансфераза (ГТТ) – Cobas 6000® тизимида;

- **Иммуногистокиме таҳлиллар:** PCNA, CD68+, CD34+, CD16, CD95 – Randox Biochip® платформасида.

НАТИЖАЛАР

Гелиотрин юборилиши билан чақирилган жигар шикастланиши каламушларда қуйидаги ўзгаришларга сабаб бўлди:

- Қонда гематокрит миқдорининг камайиши, тўқима гипоксияси, гепатоцитларда апоптоз ва некроз жараёнининг фаоллашиши.

- Лейкоцитлар таркибида ўзгаришлар, хусусан, сурункали гепатит шароитида ўрта ҳажмдаги хужайралар сонининг кўпайиши.

- Тромбоцитлар даражаси пасайиб, бу гепатоцитларнинг дифференцировка қобилияти сусайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Биокимёвий ўзгаришлар:

- АЛТ 6,2 баробарга, АСТ эса 5 баробарга ошди.
- Умумий оксил даражаси назорат гуруҳига нисбатан 46%га камайди.

- Билирубин миқдори уч баробарга ошди.
- Ишқорий фосфатаза кўрсаткичи 167,8 дан 433,3 Ед/л гача кўтарилди – бу ўт чиқариш функциясидаги бузилишларга ишора қилади.

Умуман олганда, ушбу ўзгаришлар жигардаги қайта тикланиш жараёнининг секинлашганини ва фибрознинг кучайганини, натижада циррозга олиб боровчи хавф омиллари кучайганини кўрсатади.

Фармацевтик таркиб самарадорлиги: Гепалипин ва янтакинни ўз ичига олган композицияни юбориш натижасида қуйидаги ижобий ўзгаришлар қайд этилди:

- АЛТ ва АСТ фаоллиги даволанмаган гуруҳга нисбатан пасайди.

- Билирубин ва умумий оксил даражалари меъёрлашди.

- Жигар ферментларининг кўрсаткичлари интакт (соғлом) гуруҳ даражаларига яқинлашди.

- Ишқорий фосфатаза даражаси физиологик меъёр доирасида сақланиб қолди.

Қоннинг суюқ қисмидаги инкретор ва экскретор турдаги ферментлар фаолиятидаги ўзгаришлар таҳлили шуни кўрсатдики, текширилаётган моддалар юборилган каламушларда янтакин ва гепалипин биргаликда қўлланилганда жигар фаолиятида барқарорлашув кузатилган.

«Янтацин, гепалипин ва фосфогливин турли дозаларининг сурункали гепатитда жигар ферментлари фаолиятига таъсири солиштириш»

Экспериментал гуруҳ	Интакт гуруҳ	Назорат гуруҳи	Янтацин ва гепалипин йиғиндиси	Фосфогливин
Дозалар мг/кг	Дист. сув	Гелиотрин	100 + 100 мг/кг	50 мг/кг
ALT (u/l)	96,2 ± 2,8	271,5 ± 10,2	120,6 ± 3,5	142,8 ± 2,9
AST (u/l)	157,4 ± 5,0	377,9 ± 12,0	171,2 ± 8,9	189,7 ± 7,1
Умумий оксил (g/l)	86,1 ± 4,5	57,9 ± 3,0	81,3 ± 2,8	72,4 ± 2,6
Альбумин (g/l)	48,9 ± 3,1	32,7 ± 3,5	46,2 ± 2,6	41,3 ± 2,2
Умумий билирубин (мкмоль/л)	2,18 ± 0,9	5,25 ± 0,92	3,05 ± 0,52	3,48 ± 0,85
Ритис коэффициенти (AST/ALT)	1,64 ± 0,20	1,39 ± 0,13	1,42 ± 0,11	1,33 ± 0,12
ЩФ (u/l)	392,5 ± 5,1	436,8 ± 6,8	399,7 ± 4,9	403,2 ± 5,4
ЛДГ (u/l)	622,1 ± 12,2	1535,6 ± 23,5	994,8 ± 6,0	1110,4 ± 43,2
ГГД (u/l)	1,16 ± 0,10	1,48 ± 0,12	1,22 ± 0,09	1,33 ± 0,13
Амилаза (u/l)	498,3 ± 10,8	440,9 ± 7,2	487,6 ± 6,2	479,1 ± 9,0

Изоҳ: * – назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирилганда фарқлар мавжуд (P < 0,005).

Сурункали гелиотрин гепатитига (СГГ) оид тажриба моделида ушбу икки модданинг биргаликдаги таъсири жигарни химоя қилиш қобилиятини яққол намоён қилди. Бу ҳолат назорат гуруҳи натижалари билан солиштирилганда аниқ кўзга ташланди. Қолаверса, самарадорлик нуқтаи назаридан Янтацин ва гепалипин фосфогливин билан тенг даражада таъсир кўрсатди, баъзи ҳолларда эса унинг натижаларидан юқори бўлган ҳолатлар ҳам қайд этилди.

Ҳужайралар бўлинишига Янтацин ва Гепалипин комбинациясининг жигар ҳужайраларига таъсири баҳолаш

Сурункали гепатит терапиясида гепатоцитларнинг пролиферация қобилиятини баҳолаш мақсадида ҳужайралар бўлиниши индикатори бўлган PCNA (пролиферацияга боғлиқ ядровий антиген) оксидан фойдаланган ҳолда тадқиқотлар ўтказилди. Қуйидаги 2-жадвалда олинган натижалар келтирилган.

2-жадвал

Янтацин ва Гепалипин комбинацияси ҳамда фосфогливин препаратининг СГГ бўлган ҳайвонларда PCNA экспрессияси даражасига таъсири

Гуруҳ	Доза, мг/кг	Ҳайвонлар сони	PCNA бўйичамусбатлар	PCNA-позитив ҳужайралар, %
Интакт	Дист. сув	10	10	56,3 ± 3,1
Назорат (ХГГ)	Дист. сув	10	7	9,4 ± 1,28*
Янтацин + гепалипин	100+100	10	10	43,1 ± 1,12
Фосфогливин	50	10	10	37,7 ± 2,4

*P < 0,005 – назорат гуруҳидан аҳамиятли фарқ.

МУҲОКАМА

Маълумотлар таҳлили шуни кўрсатадики, Янтацин ва Гепалипин каби фаол моддалардан фойдаланиш жигар ҳужайраларида PCNA оксиди экспрессиясининг ортишига олиб келган. Бу хроник токсик шикастланиш шароитида жигарнинг қайта тикланиш жараёнлари фаоллашганлигини аниқлаштириш мумкин.

Назорат гуруҳи билан таққослаганда, PCNA бўйича мусбат реакцияларга эга ҳужайралар сони тажриба гуруҳларида тахминан 3 баробарга ошган. Айниқса, янтацин ва гепалипиннинг биргаликда қўлланилиши эътиборга лойиқ – у фосфогливиндан фарқли равишда PCNA экспрессияси даражасини юқорироқ даражада оширган. Бу кўрсаткич даволанмаган гуруҳга нисбатан қарийб 4,5 баробарга кўпайган бўлиб, фосфогливин ёки гепалипин алоҳида қўлланилган ҳолатларга нисбатан 17–20% юқоридир.

Шундай қилиб, тадқиқ этилган моддалар комбинацияси жигарда қайта тикланиш жараёнларини рағ-

батлантириш қобилиятига эга эканини кўрсатди. Бу маълумотлар янтацин, гепалипин ва флавоноидларни ўз ичига олган комплекс терапиянинг сурункали гепатитда жигар функциясини тиклашда истикболли ечим эканлигини тасдиқлайди.

ХУЛОСАЛАР

1. Сурункали гепатотоксик шикастланиш даражаси ва ҳужайравий пролиферацияни акс эттирувчи PCNA ядровий антигенни фаоллиги пасайиши ўрта-сида боғлиқлик аниқланди.

2. Флавоноид бирикмалардан фойдаланиш жигарнинг тузилиш ва функциясига ижобий таъсир кўрсатди: ҳужайра мембраналари мустаҳкамланди, фиброз камайди, яллиғланиш жараёнлари, некротик ўзгаришлар ва яллиғланишга олиб келувчи цитокинлар даражаси пасайди.

АДАБИЁТЛАР

1. Арипов А.Н., Арипов О.А., Ахунджанова Л.Л., Набиева Д.А., Набиев А.О., Ахмедова Д.И.,

- Хамроев Т.Т. Современные методические приемы по выделению митохондрий из ткани печени при хроническом гепатите у крыс и действия биологически активных веществ, выделений из растений. Сборник материалов республиканского научного журнала по теме «Достижения современного образования», 15 июня 2022 г. – Ташкент: ООО «Науки». – 2022. – С. 16-26.
2. Арипов А.Н., Арипов О.А., Ахунджанова Л.Л., Набиев А.О., Нишанбаев С.З., Набиева Д.А., Ахмедова Д.И., Хамроев Т.Т. Изучение влияния сафорофлавонозида на основные функции печени на фоне хронического токсического гепатита. Научный журнал Мутафаккир. – 2022. – № 2. – С. 37-43.
 3. Жураковский И. П., Архипов С. А., Пустоветова М. Г., Кунц Т. А., Битхаева М. В., Маринкин И. О. Особенности развития фиброза печени на фоне формирования синдрома дистрофически дегенеративных изменений мезенхимальных производных при локальном хроническом воспалительном процессе // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2011. – Т. 26, № 3–2. – С. 140-143.
 4. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Валиева Н.К. Виферон и урсосан в терапии хронического вирусного гепатита В и С у детей. //Детские инфекции. – 2007. – №1.– С.69-71.
 5. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей/ В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков; Институт кардиологии НИИ. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ. – изд. 2-е, испр. доп. М. – 2001. – С. 78.
 6. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции«доказательноймедицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.
 7. Aripov A.N., Akhunjanova L.L., Khamroev T.T. Differential Analysis of Chronic Toxic Hepatitis Caused by The Introduction of Heliotrin Solution in Various Ways. Texas Journal of Medical Science. A Bi-Monthly, Peer Reviewed International Journal page 58-62 Volume 4. 27.01.2022.
-