

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА БАКСТИМС В УСТРАНЕНИИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКЗОТОКСЕМИИ

К. А. Махмудов, А. Р. Гутникова, Н. Х. Аблаева, А. Х. Касымов, Х. Х. Мисиров, М. М. Алимов¹

Целью работы явилось изучение гепатопротекторных свойств препарата бакстимс и выявление его эффективности при патологиях гепатобилиарной системы. При токсическом поражении печени тетрахлорметаном и инсектицидом bulldok значительно снижается активность монооксигеназной системы печени, что влечет за собой нарушение детоксицирующей функции печени и белок синтезирующей функции с развитием эндогенной интоксикации. Препарат бакстимс оказывает выраженный гепатопротективный эффект: его применение при токсическом поражении печени разными по своей химической природе агентами вызывает повышение концентрации цитохромов в микросомах печени и способствует снижению уровня среднемолекулярных пептидов, восстановление синтеза белка, что доказывает гепатопротективные свойства препарата и целесообразность его применения при экзотоксемии.

Ключевые слова: монооксигеназная система, ксенобиотик, токсический гепатит

ВВЕДЕНИЕ

Биотрансформация большинства эндогенных и экзогенных соединений осуществляется с участием ферментов монооксигеназной системы (МОС) печени [9], снижает ее детоксикационную способность, в результате повышается уровень токсемии, что в конечном итоге может приводить к развитию токсического гепатита.

Нарушение функции МОС имеет определенное значение в патогенезе заболеваний печени, поэтому применение препаратов, стимулирующих активность данной системы, представляется в ряде случаев целесообразным.

В НЦХ им. акад. В. Вахидова МЗ РУз совместно с АОЗТ “Сорбтех” разработан препарат бакстимс, обладающий иммуностимулирующим и бактериостатическим свойствами (патент РУз № 5010 от 01.06.1998). Препарат разрешен к медицинскому применению Главным Управлением по контролю качества лекарственных средств Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (№ 691 от 26 ноября 1999 г.). Полученный на основе натурального рафинированного растительного масла, препарат содержит 10 – 40 мг йода на 100 мл масла. Он стимулирует Т-звено иммунитета, ингибирует рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (золотистый стафилококк, кишечная палочка, грибы рода *Candida*).

Целью работы явилось изучение гепатопротекторных свойств бакстимса и определение его эффективности при экзогенной интоксикации.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено 2 серии исследований на 50 соматически здоровых половозрелых крысах линии Вистар массой 100 – 150 г. Животных содержали в условиях вивария со стандартным пищевым рационом. В каждой серии животные были разделены на две группы по 10 особей в каждой: контрольную и опытную. Интактная группа (10 животных) служила контролем для обеих серий. Контрольные группы составили животные с токсическим гепатитом, индуцированным CCl_4 по методу [2] (1 серия) или животные с токсическим гепатитом, моделированным с помощью инсектицида Bulldock фирмы “Байер” (2 серия). Последний широко используется в сельском хозяйстве и обладает гепатотропными свойствами [6]. Инсектицид животным вводили внутрь с помощью зонда в дозе $1/10$ ЛД₅₀, что соответствует 1,25 мг а.и./кг массы. Опытную группу в каждой серии составили животные с соответствующей моделью интоксикации, прошедшие курс терапии бакстимсом.

Бакстимс содержит незаменимые природные растительные насыщенные кислоты и их дийодиды, токоферолы и фосфатиды.

Курс терапии начинался после формирования у животных адекватной модели токсического гепатита и продолжался в течение 15 дней. В этот период животным ежедневно вводили внутрь бакстимс в дозе 7 мл на 1 кг массы. После завершения курса терапии животных всех групп умерщвляли мгновенной декапитацией и брали кровь и ткани печени для определения концентрации среднемолекулярных пептидов (СМП) и цитохромов P-450 и b₅. Содержание цитохромов в ткани печени определяли методом [11], уровень СМП в

¹ НЦХ им. акад. В. Вахидова МЗ РУз, Ташкент, 700115, ул Фархадская, 10.

плазме крови измеряли методом [3]. Определение общего белка проводили унифицированным методом по биуретовой реакции. Полученные данные подвергали статистической обработке по методу Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Развитие токсического гепатита, независимо от его этиологии, протекает со значительным уменьшением содержания цитохромов P-450 и b_5 в микросомальной фракции ткани печени (таблица). Так, в 1 серии экспериментов у животных с CCl_4 -индуцированным поражением печени содержание цитохрома P-450 снизилось на 45%, b_5 на 28%. Параллельно отмечалось повышение уровня СМП на 57% и снижение концентрации общего белка на 25%.

Аналогичные результаты были получены и во второй серии исследований. При интоксикации Bulldock содержание цитохромов P-450 и b_5 в микросомальной фракции ткани печени уменьшилось на 47 и 89% соответственно. Содержание СМП повысилось на 57%, содержание белка снизилось на 25%. Все это свидетельствует о нарушении функции МОС печени, ее синтетической и детоксикационной функции и указывает на развитие эндогенной интоксикации.

Препарат бакстимс вызвал значительные позитивные изменения всех исследуемых показателей. У животных с CCl_4 -индуцированным гепатитом содержание цитохрома P-450 в ткани печени по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе повысилось на 53%, уровень b_5 возрос на 35%. Содержание белка увеличилось на 38%, а концентрация СМП, напротив, снизилась на 83%.

Аналогичная динамика отмечалась и при лечении животных с Bulldock-интоксикацией. Применение бакстимса способствовало увеличению содержания цитохрома P-450 в ткани печени животных опытной группы по сравнению с соответствующим показателем

в контрольной группе на 59%, уровень b_5 возрос на 42% при параллельном снижении концентрации СМП на 43% и повышением содержания общего белка на 23%. Таким образом, в результате терапии препаратом бакстимс увеличилась активность МОС и уменьшилась эндотоксемия в обеих сериях, все исследуемые показатели возвратились к уровню, характерному для здоровых животных, что свидетельствует об эффективности проведенной терапии.

Известно, что в физиологических условиях детоксикационная функция печени зависит от состояния МОС. В результате окислительно-восстановительных реакций, катализируемых ферментами системы эндоплазматического ретикулаума при участии цитохромов P-450 и b_5 , ксенобиотики подвергаются метаболическим превращениям с утратой их первоначальных токсических свойств [7]. Основным же интегральным показателем накопления в организме продуктов нормального и извращенного метаболизма признаны пептиды средней молекулярной массы, отражающие степень эндогенной интоксикации [1]. Эти показатели в комплексе отражают состояние детоксицирующей функции печени, имеют диагностическое значение при оценке тяжести заболевания и являются важным критерием эффективности проводимого лечения.

В наших исследованиях развитие токсического гепатита в обеих сериях проявлялось повышением содержания в крови СМП с параллельным уменьшением концентрации общего белка и увеличением отношения СМП/общий белок. Согласно данным литературы, метаболический ответ на развитие токсического гепатита характеризуется в первую очередь уменьшением синтеза белка и увеличением протеолиза, что дополнительно приводит к снижению уровня белка в плазме крови и появлению в ней продуктов гидролиза — СМП [11]. Кроме того, повышение уровня последних в плазме крови свидетельствует об эндотоксикозе вследствие гиперкатаболизма.

Изменение показателей монооксигеназной системы печени и уровня среднемолекулярных пептидов (СМП) при токсическом гепатите под влиянием препарата бакстимс

Показатель	Цитохром, нмоль/мг белка		СМП, усл. ед.	Общий белок, г/л
	P-450	b_5		
1. Интактные	0,753 ± 0,088	0,680 ± 0,05	0,07 ± 0,007	88,2 ± 8,8
<i>1 серия</i>				
2. Токсический гепатит CCl_4	0,422 ± 0,023	0,466 ± 0,045	0,11 ± 0,008	66,92 ± 2,6
P_{1-2}	< 0,02	< 0,05	< 0,02	< 0,05
3. Гепатит CCl_4 + бакстимс	0,572 ± 0,033	0,632 ± 0,034	0,04 ± 0,006	92,8 ± 1,4
P_{2-3}	< 0,02	< 0,02	< 0,001	< 0,001
P_{1-3}	> 0,05	> 0,05	< 0,02	> 0,05
<i>2 серия</i>				
4. Токсический гепатит Bulldok	0,37 ± 0,04	0,47 ± 0,06	0,11 ± 0,02	67,0 ± 2,1
P_{1-4}	< 0,02	< 0,05	< 0,02	< 0,05
5. Гепатит Bulldok + бакстимс	0,59 ± 0,04	0,67 ± 0,04	0,05 ± 0,009	82,9 ± 1,6
P_{4-5}	< 0,02	> 0,05	< 0,01	< 0,01
P_{1-5}	> 0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Курс терапии препаратом бакстимс оказывает гепатопротективное действие, индуцируя функцию МОС печени. В результате происходят наблюдающиеся нами повышение содержания исследуемых цитохромов и, как следствие, снижение концентрации СМП, что в совокупности указывает на восстановление детоксицирующей функции печени. Это подтверждается и значительным снижением отношения СМП/общий белок.

ВЫВОДЫ

1. При токсическом поражении печени тетрахлометаном и инсектицидом Bulldok значительно снижается активность монооксигеназной системы печени, что приводит к развитию эндогенной интоксикации с нарушением белоксинтезирующей и детоксикационной функции печени.

2. Бакстимс оказывает гепатопротективный эффект при токсическом поражении печени разными химическими агентами: вызывает повышение концентрации цитохромов в микросомах печени, способствует снижению уровня среднемолекулярных пептидов, восстановлению синтеза белка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. И. Альперович, Н. И. Казанцев, В. С. Арефьева, В. Н. Сало, *Вест. хир.*, № 4, 107 – 112 (1992).
2. А. И. Арчаков, И. И. Карузина, *Успехи гепатологии*, Зинатне, Рига (1973), сс. 39 – 59.
3. Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова. *Лаб. дело*, № 3, 138 – 140 (1984).
4. Н. Я. Головенко, *Механизмы реакций метаболизма ксенобитиков в биологических мембранах*, Наукова думка, Киев (1981), с. 236.
5. Ю. И. Губский, *Коррекция химического поражения печени*, Здоровья, Киев (1989).
6. А. Р. Гутникова, З. З. Тухтамурадов, А. Х. Касымов, И. В. Овчинников, *Трансплантол. и искусств. органы*, № 3, 97 – 100 (1999).
7. Д. Ф. Закиров, З. З. Хакимов, А. Х. Рахманов, *Доклады АН РУз*, № 2, 59 – 59 (1993).
8. М. Ш. Каримов, *Бюл. ассоциации врачей Узбекистана*, № 2, 31 – 33 (1997).
9. З. З. Хакимов, А. Х. Рахманов, *Узб. биол. ж.*, № 4, 3 – 6 (1989).
10. T. Omura and R. Sato, *J. Biol. Chem.*, 7, 2379 – 2385 (1964).
11. E. J. Jimenez-Jimenez, C. Ortiz-Leyba, S. Morales-Menedez, et al., *JPENJ. Parenter-Enteral-Nutr.*, 15(3), 252 – 261 (1991).

Поступила 20.04.2001

STUDY OF THE EFFICACY OF BAXTIMS IN ELIMINATING DYSFUNCTION OF THE LIVER MONOOXYGENASE SYSTEM IN CASES OF EXOTOXINEMIA

K. A. Makhmudov, A. R. Gutnikova, N. Kh. Ablaeva, A. Kh. Kasymov, Kh. Kh. Misirov, and M. M. Alimov

Vakhidov Scientific Research Center, ul. Farkhadskaya 10, Tashkent, 700115 Uzbekistan

The hepatoprotector activity of baxtims was studied with respect to hepatobiliary system pathologies. The tetrachloromethane and bulldok induced liver damage is accompanied by a significant decrease in activity of the monooxygenase system, which leads to violation of the detoxicant function and protein synthesis function of liver, followed by the development of endogenous intoxication. Baxtims produced a pronounced hepatoprotector effect in the case of liver damage induced by toxicants of various chemical nature. The drug favors an increase in the concentration of cytochromes in liver microsomes, a decrease in the level of medium-molecular-mass peptides, and normalization of the protein synthesis. This hepatoprotector action justifies the drug administration in cases of exotoxemia.