ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО КОРРЕКЦИИ БЕРБЕРИН БИСУЛЬФАТОМ

М.Р.Баратова, М.Икромова

Сурункали гелиотринли жигар шикастланишида биринчи маротаба циклоспорин А-сезувчан (ЦсА)тирқишнинг аҳамияти аниқланди. Унинг очиқ холатга ўтиши жигар митохондрияларининг функционал-метаболик кўрсаткичларини ўзгартиради. Гелиотринли гепатитда берберин бисульфатни қўллаш ЦсА-сезувчан тирқишнинг ёпиқ ҳолатга ўтишига, митохондриялар функционал-метаболик кўрсаткичларининг тикланишига ҳамда гиперли-пероксидациянинг сусайишига ва АОХ компонентларининг фаоллашишига олиб келади.

***Калит сузлар**: гелиотринли гепатит, берберинбисульфат, циклоспорин А-сезувчан тирқиш, жигар, митохондриялар, ёғларнинг перекисли оксидланиши, антиоксидант ҳимоя ферментлари.*

Впервые установлена роль циклоспорин А-чувствительной поры в развитии структурно-функциональных нарушений митохондрий при хроническом гелиотринном поражении печени. Показано, что переход этой поры в открытое состояние нарушает функционально-метаболические параметры митохондрий печени, особенно в НАД-зависимом участке дыхательной цепи. Установлена связь этих нарушений с интенсификацией ПОЛ в биомембранах, снижением активности ферментов АОЗ, глутатионовой системы.

***Ключевые слова**: гелиотринный гепатит, берберинбисульфат, циклоспорин А-чувствительная пора (ЦсА-пора), печень, митохондрии, перекисное окисление липидов (ПОЛ), ферменты антиоксидантной зашиты (АОЗ).*

The authors of the article studied the peculiarities of CsA-pore of hepatic mitochondria transfers into an opener status for chronic heliotrine hepatitis with transition into cirrhosis. Stage pharmacotherapy with berberine bis ulphate reduces hyperenzymemia, hyperbilirubinemia, hypercholesterolemia and increases the content of total protein and albumins in blood serum of rats and rabbits. Changes mentioned coincide with reduction of inflammatory-destructive processes and decelerating progressing cirrhotic changes in the liver.

***Key words**: heliotrine hepatitis, berberine bisulphate, cyclosporin A-sensitive pore (CsA-pore), liver, mitochondria, lipid peroxidation (LPO), enzymes of antioxidant defense (AOD).*

Гепатиты и их хронические формы, в частности, из-за широкой распространенности, тяжести течения и частого летального исхода, составляют заметный удельный вес в общей структуре заболеваемости, которая, к сожалению, не уменьшается. Наиболее тяжелой формой – хроническим вирусным гепатитом – болеет 5% населения земного шара; он же является одной из основных причин цирроза и карциномы печени и занимает 9 место среди причин смерти, заметно опережая даже СПИД [1].

Перспективными в этом плане являются препараты растительного происхождения. Алкалоид берберин содержится в корнях и листьях барбариса (Berberis vulgaris L.) семейства Барбарисовых (Berberidaceae) и ряде других растений, принадлежащих к другим семействам (лютиковых, лунносемянниковых, рутовых). Применяется в качестве желчегонного средства при хроническом гепатите, гепатохолецистите, холецистите, желчно-каменной болезни [2].

Исследования показали, что добавка в среду инкубации ионов Ca^{2+} вызывает набухание митохондрий печени крыс интактной группы,что указывает на открытое состояние ЦсА-чувствительной поры. Начальная скорость Ca^{2+}- зависимого набухания печени крыс, отравленных гелиотрином, на 60-е сутки эксперимента, была примерно в 1,5 раза выше контроля. Добавление к этим митохондриям классического ингибитора поры ЦсА ингибировало закрытие поры. На 90 и 120-е сутки эксперимента это увеличение составило 50 и 60% ($P<0,05$).

Проведение I этапа фармакотерапии хронического гелиотринного гепатита берберин бисульфатом в течение 10 дней способствовало переходу ЦсА-чувствительной поры митохондрий в более стабильное состояние, что свидетельствует о снятии берберин бисульфатом токси-

***М.Р.Баратова** – Андижон қишлоқ хўжалик институти педагогика ва табиий фанлар кафедраси катта ўқитувчиси;*
***М.Икромова** – Андижон давлат университети бикоимё кафедраси катта ўқитувчиси, биология фанлари номзоди.*

ческого эффекта гелиотрина. При этом скорость Ca^{2+}-зависимого набухания митохондрий была на 18% ниже, чем у не леченных животных, что свидетельствует о несколько слабой эффективности препарата берберин бисульфата в восстановлении ЦсА-чувствительной поры митохондрий.

Однако в дальнейшем эффект берберин бисульфата возрастает и скорость набухания на 26,7 и 35% ($P<0,05$) ниже показателей не леченных животных. Можно предположить, что данное соединение предотвращает открытие поры и в определенной степени нормализует структурно-функциональные параметры митохондрий печени крыс с хроническим гелиотринным гепатитом.

Известно, что переход мегаканала в состояние открытой конфигурации играет, при лечении хронического токсического гепатита берберин бисульфатом уже в начальные сроки эксперимента значительно стихают деструктивные и воспалительные явления.

Пролиферативные воспалительные инфильтраты ограничиваются перипортальными зонами и с быстрым превращением в соединительные пучки; занимают небольшие участки лишь вокруг портальных трактов и не прорастают в сторону паренхимы печени – этим предотвращается развитие процесса цирроза печени.

Ключевую роль в развитии различных видов клеточной смерти и многих клеточных патологических состояний, развивающихся при поражении печени, при лечении хронического токсического гепатита берберин бисульфатом уже в начальные сроки эксперимента значительно стихают деструктивные и воспалительные явления. Фармакотерапия берберин бисульфатом (1-этап лечения) несколько улучшила функционально-метаболические параметры митохондрий.

При окислении сукцината скорость потребления O_2 в активном состоянии возрастает на фоне сохранения низких значений потребления O_2 в отрегулированном состоянии. Вследствии этого повышались дыхательный контроль и АДФ/О.

Такая же динамика наблюдается и при окислении НАД-зависимых субстратов: скорость потребления O_2 в активном состоянии возрастает на 22,7%, а в состоянии отдыха не отличается от не леченных животных; и эффективность фосфорилирования увеличивается. Следовательно, берберин бисульфат более четко восстанавливает НАД-зависимый участок дыхательной цепи митохондрий.

На последующих этапах лечения эффективность берберин бисульфата в восстановлении функционально-метаболических параметров митохондрий существенно не отличается от первоначальной.

Вместе с тем, открытие мегаканала может решить интенсификация ПОЛ, наблюдаемая при поражениях печени различного генеза, т.е. одним из возможных механизмов реализации повреждающего действия процессов ПОЛ на митохондрии является открытие ЦсА-чувствительной поры [3]. Это позволило сделать предположение о том, что в основе патофизиологии ряда заболеваний лежит изменение функционального состояния мегаканала внутренней мембраны митохондрий - ЦсА-чувствительной поры [4]. Влияние ПОЛ на функции митохондрий реализуется как на уровне прямого влияния продуктов ПОЛ на липидный матрикс мембран, так и различных опосредованных эффектов [5].

Переход ЦсА-чувствительной поры внутренних мембран митохондрий, в открытое состояние рассматривается как существенная стадия повреждения митохондрий при окислительном стрессе и связанном с ним некрозе или апоптозе [6]. С другой стороны, при инкубации митохондрий в присутствии индукторов ПОЛ активизируются митохондриальные фосфолипазы [7], причем в наибольшей степени фосфолипаза А2. Ее активизация ведет к накоплению в мембране лизофосфолипидов и свободных жирных кислот, которые увеличивают проницаемость внутренней мембраны митохондрий, а также потенциируют открытие в ней мегаканала [8].

Наши исследования показали резкое увеличение содержания МДА в митохондриальной фракции печени крыс с гелиотринным поражением: на 60-е сутки опыта - на 107,9%. Но в последующем, видимо вследствие уменьшения субстратов окисления из-за разрастания соединительно-тканных элементов, отмечалась тенденция к снижению гиперлипопероксидации: на 90-е и 120-е сутки эксперимента содержание МДА превышало контроль на 85,2% и 55,9%.

Берберин бисульфат положительно влиял на ПОЛ в митохондриальной фракции печени экспериментальных животных: содержание МДА снизилось на 44.7%, 35,5% и 39,5%, соответственно срокам эксперимента и находилось в пределах нормы.

Интенсификация ПОЛ была характерна и для постмито-хондриальной фракции печени крыс с гелиотринным поражением. Уровень МДА на 60-е сутки опыта статистически значимо возрастал на 109,3% от контроля.

Этапная фармакотерапия берберином способствовала снижению уровня МДА в постмитохон-

дриальной фракции печени экспериментальных животных на 48%, 30,5% и 19% соответственно.

Известно, что процессы ПОЛ находятся под контролем АОЗ, важными ферментами которой являются СОД и каталаза. Причем, если в митохондриальной фракции находится Zn-Mn-зависимая СОД, то в микросомально-цитозольной - Zn-Cu-зависимая. Исследование активности этих ферментов в митохондриальной и постмитохондриальной фракциях печени гепатитных крыс показало их ингибирование, особенно в митохондриальной фракции. Активность СОД на 60 и 90-и сутки эксперимента в митохондриальной фракции статистически значимо снижалась на 42,8% и 46% от контроля и лишь к концу эксперимента она несколько повысилась, однако, все еще была ниже параметров норм на 33,2%.

Лечение берберин бисульфатом повышало низкую активность СОД в митохондриальной фракции печени крыс: уже на 1-этапе на 50,3% от исходной. Причем, если на 1-м этапе лечения активность СОД все еще была на 14% ниже контроля, через 90- суток она нормализовалась, а через 120 – превышала норму на 31.5%.

В отличие от митохондриальной, активность постмитохондриальной формы СОД снижалась меньше: на 23,5; 23,2 и 23,7%, соответственно срокам исследования. Фармакотерапия берберин бисульфатом активизировала ее на 49, 22 и 23,6%.

Следовательно, характер выраженности и прогноз развития хронического процесса могут быть тесно связаны с функциональным состоянием энзимной системы АОЗ и процессом образования активных форм кислорода, что позволяет рассматривать печень как орган-мишень окислительного повреждения или окислительного стресса. Практическое значение имеет вопрос о фармакологической регуляции механизмов образования и утилизации активных форм кислорода.

Для подтверждения положительного действия берберин бисульфата на течение хронического гелиотринного гепатита мы исследовали основные показатели сыворотки крови экспериментальных животных (крысы и кролики). Установили, что развитие гепатита проявляется процессирующими гипопротеинемией, гипербилирубинемией, гипертриглицеридемией, гиперлипидемией и гиперферментемией. Экспериментальная фармакотерапия берберин бисульфатом уменьшала явления цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности, что было подтверждено морфологическими исследованиями.

Таким образом, при лечении хронического токсического гепатита берберин бисульфатом уже в начальные сроки эксперимента значительно уменьшаются деструктивные и воспалительные явления.

Литература:

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей (пер.с.англ).- М.,1999.

2. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита.- М., 2001.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- М.:Медицина,1985

4. Каримов А.К. Алкалоиды Berberis L. Итоги исследования алкалоидных растений.- Т.: Фан, 1993

5. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis.apoptosis and autophagi. Nieminen A.L., et all, // Bioxim. Biophys. Acta. 1998 / V.1366.iss.1-2.P.177-196

6.Trost L.C. Lemasters J. The mitochondrial permeability transition: a new parthophysiological mechanism for Reye's syndrome and toxic liver injury //J.Pharmacol. Exp. Ther. 1996. V.278. p.1000-1005

7.Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В. и др. Свободные радикалы в живых системах.// Итоги науки и техники. Серия Биофизика. Т.29. - Москва.1991.

8.Crompton N. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death.// Biochem. J.1999 v.341 p.233-249

2014 йил 28 августда қабул қилинган
(Тақризчи: проф. Қ.Тожибоев)