

ХОЛЕРЕТИЧЕАКАЯ АКТИВНОСТЬ КАМЕДЬ СМОЛЫ ФЕРУЛЫ АСАФЕТИДА ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ И ЛЕЧЕБНОМ ПРИМЕНЕНИИ У КРЫС С ГЕЛИОТРИНОВЫМ ГЕПАТИТОМ

Сафаева Ш.Т

Ургенчский государственный медицинский институт

Аннотация. В эксперименте установлено высокая гепатопротекторная и желчегонная активность камедь - смолы Ферулы*(Ferula assa-foetida L.)* - Асфервона при гелиотриновом гепатите. Считают, что Асфервон предотвращает расстройства внутрипеченочного кровообращения и угнетённой функциональной активности митохондриальной и микросомальной электрон-транспортных систем приводящий к циркуляторной гистотоксической гипоксии. Заключают, что Асфервон как средство патогенетического лечения гепатитов различной этиологии, может быт рекомендован в практическую медицину, в качестве средства лечения инфекционно токсических патологий гепатопанкреатобилиарной системы.

Ключевые слова: гелиотрин, гепатит, желчевыделение, ферменты, ппрофилактика, лечение.

Несмотря на успехи, достигнутые, в клинической гепатологии заболевания печени остаются, одним из наиболее распространенных патологией в клинике внутренних болезней[1,2,3,4]. В терапии указанных заболеваний важное место занимает гепатопротекторы[4,5,6,7]. Учитывая существенное увеличение количество пациентов, страдающих болезнями печени различной этиологии(вирусных, токсических, лекарственных, алкогольных и другие) на сегодняшний день усовершенствование качества и безопасности проводимой фармакотерапии заболеваний гепатобилиарной

системы является актуальной проблемой современной фармакологии и клинической гепатологии. На сегодняшний день проблема лекарственных поражений печени является одним из важных, при стандартном лечении различных групп заболеваний включает суммарно 8-12 лекарственных средств при единовременном приеме, такое количество препаратов способна вызвать развитие различных форм лекарственно - индуцированных гепатотоксических реакций, в среднем, в 28% случаев[8].

В настоящее время все более актуальным становится вопрос о необходимости применения гепатопротекторных препаратов в комплексной терапии заболеваний печени на фоне таких распространенных коморбидных состояний, как ожирение, сахарный диабет и метаболический синдром[9]. Указанные обстоятельство определяет одно из важных задач отечественной фармакологии в плане создания и разработки эффективных средств лечения заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы. Перспективным в этом плане направлении является поиск лекарственных средств, среди растений, произрастающих в большом разнообразии в Республике Узбекистан. При этом необходимо учитывать, что биологически активные вещества содержащихся в лекарственных растениях, оптимально сбалансированы самой природой, которые легко усваиваются организмом и являются менее токсичным, чем синтетические препараты[10].

Количество фармакологических средств применяемых в комплексном лечении заболеваниях печени, хотя являются огромными, но среди которых обладающие избирательностью действия составляет сравнительно не большую группу[11]. Ранее нами было показано, что камедь - смолы Ферула асафоетида (условно названной Асфервон) оказывает отчетливое положительное влияние на функциональное состояние печени при остром токсическом гепатите, индуцированных тетрахлорметаном[12]. Модель тетрахлометанового гепатита применяемых для скрининговых

исследований гепатопротекторной активностью препаратов является классическим[13]. Под влиянием данного токсиканта как правило развивается жировой гепатоз значительными структурными изменениями, что характерно не для вирусных поражений печени. В плане испытания новых средств лечения при патологи печени применяют модель паражения данного органа воспроизводимой алколоидом - гелиотрином соедержащихся в семенах растения Heliotropium lasiocarpum - гелиотроп опущенноплодный, оказываемое избирательное повреждающие действие на гепатоцитов, вызывая развитие патологий, очень схожая по морфологическим изменениям вирусного гепатита встречающихся у людей[14.15]. Однако влияние Асфервона на функциональное состояние печени при гелиотриновом повреждении оставалась не исследованной.

Ferula assafotida – это травянистое, однодомное, многолетнее растение, семейства UMBELLIFERAE. Её родиной является Центральная Азия, Восточный Иран, Афганистан, и сегодня она выращивается главным образом в Иране и Афганистане, откуда она экспортируется в остальной мир. Из корневища растения Ferula assa foetida L получают смолу (камедь), которая используется как приправа в кулинарии при приготовлении различных блюд в Афганистане, Ираке. Индии. Затвердевший на воздухе млечный сок, т.е. «камедь – смола» – ассафоетида входила в фармакопею бывшего Советского Союза (I – VIII изд.) и 19 стран мира, а согласно сообшению А.И.Уткина (1938) в Госфармакопее СССР (1925, VII изд.), рекомендовалась к использованию при получении из надрезов корня Ferula foetida и гальбаном (gummi – resine Galbanum) от северо -–иранских ферул, в особенности Ferula gumnosa Boiss, которые встречаются в Средней Азии [16].

Asafoetida экстрагируется из растений Ferula, у которых есть крупные корнеплоды или морковные корни, 12,5 – 15 см. в диаметре у короны, когда им 4-5 лет, незадолго до того, как цветки растений, в марте –

апреле выпадают, и верхняя часть корня живого корневища обнажена. Млечный сок выделяется с поверхности разреза, через несколько дней экссудаты очищаются. Сбор смолы и нарезка корня повторяются до тех пор, пока экссудация не прекратится (примерно через три месяца после первого разреза). Смолу иногда собирают из последовательных разрезов, сделанных на стыке стебля или корневища и корнеплодов. Несмотря на огромный потенциал получения камедь смолы из данного растения в Центральной Азии и, в том числе, в нашей Республике, отсутствуют лекарственные препараты, приготовленные на основе данного растения.

Целью настоящей работы явилась исследование холеретической активности Асфервона при профилактическом и лечебном применении у крыс с гелиотриновым гепатитом.

Материалы и методы исследований.

Все экспериментальные исследования проводилась на половозрелых лабораторных животных , полученных из виварии Управлении санитарно-эпидемиологического надзора Главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан. 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°С, 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.

Опыты проведены на беспородных белых крысах самцах массой

тела 160-210 г. Экспериментальные животные были разделены на 6 группы, каждая группа состояла из 8-10 животных. Было проведено две серии опытов. В первой серии изучали профилактического действия различных доз Асфервона и Легалона, а во второй серии изучали лечебного действия выше указанных препаратов. При изучении профилактического действия препаратов животным предварительно до введения гелиотрина в течение двух дней однократно и после введения гелиотрина в последующие пяти дней вводили внутрь в дозах Асфервон 25, 50 и 100 мг/кг, а Легалон - 100 мг/кг. Во второй серии после однократного подкожного введения раствора гелиотрина спустя 48 часов проводили экспериментальную терапию вышеуказанными препаратами в течение семи дней однократно внутрь. Контрольная группа крыс в обеих сериях получала аналогичный объем воды внутрь один раз в сутки. Модель острого токсического гепатита (ОТГ) воспроизводили путем однократного введения свежее приготовленного водяного раствора гелиотрина в дозе 250 мг/кг подкожно [17]. 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[15,18].

В часовых порциях определяли концентрацию (мг%) и общее количество (мг на 100 г массы тела) желчных кислот, холестерина и билирубина [15,19].

Спустя сутки после последнего введения препаратов и гепатотоксина животных декапитировали под легким наркозом собирали кровь. Оценивали гепатопротекторное действие выше указанных препаратов путём определения различных биохимических маркеров, характеризующих

функции печени:, активность аланинаминотрансферазы(АлАТ), гаммаглутаминтрансферазы(ГГТ), щелочной фосфатазы(ЩФ) и содержание общего билирубина в сыворотке крови. Биохимические исследования проводили фотометрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Mindray (China, 2014 г) с использованием наборов фирмы Human (Германия) и Cypress diagnostics (Бельгия).

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 и их обсуждения.

В составе выделенных из надземной части растений гелиотрина опушенноплодного алколлоидов наряду с гелиотрином и лазиокарпином содержатся сапонины, N - окись гелиотрина, N- окис лазиокарпина и другие производные основания гелурина и эуропина которое вызывает значительное изменения гемодинамики органа, что приводит к выраженной патологии. После однократного введения алкалоида у животных отмечалась падеж (20-25%), особенно на вторые сутки. При вскрытие брюшной полости животных отмечалась большое количество выделение асцитической жидкости тёмно багрового света, плотная печень, темно коричного света. Морфологическими исследованиями было установлено, что печень при воздействии гелиотрина несколько уменьшается в массе, на разрезе мускатного типа, местами отмечается геморрагия. Микроскопически отмечается деструкция стенок центральных вен и капилляров, их резкое утолщение. Местами в центральных



отделах долек, стенки кровеносных сосудов совершенно не различимы. Трабекула по направлению к центру долек постепенно истончаются. Куферские клетки исчезают. В центре долек создаются препятствия для тока крови воротной вены(часто обнаруживаются тромбы). Изложенные послужило основанием для многих ученых для составления заключения, что отравления гелиотрином морфологически сходны с токсической дистрофией печени при болезни Боткина. При этом считают гибель кровеносных сосудов, фактором играющей решительную роль при данной патологии печени.

Внешнесекреторная функция печени является специфической для гепатоцитов и его нарушения связаны с функциональным состоянием данного органа. Поэтому как показатель лечебно - профилактического действия новых соединений предназначенной для лечения гепатитов в экспериментальных исследованиях широко используют исследование внешнесекреторной активности органа[14,15,18].

В первой серии экспериментов проводились исследования профилактического действия различных доз Асфервона сравнительно с Легалоном на внешнесекреторную функцию печени при остром гелиотриновом гепатите. Результаты проведенных исследований показали, что под влиянием исследуемых обоих препаратов течение гелиотринового гепатита была более благоприятным, чем у контрольных животных. При этом в группе крыс предварительно получавших исследованные препараты отмечалась снижение летальных исходов. У не леченных животных объем выделенной желчи по сравнению с интактными снижалась на 63,3%, однако у превентивно получавших Асфервон в дозах 25, 50 и 100 мг/кг его снижение была меньшей и соответственно составляло 49,2, 17,2 и 20,3%. При этом Легалон при гепатите также предотвращал уменьшение объема желчи на 24,2%. Примечательно, что предварительное введение Асфервона увеличивала количество выделенной желчи по сравнению с нелеченной

группой животных на 38,3, 125,5 и 117,0% соответственно в указанных дозах. Поскольку секреция желчи является процессом обеспечиваемой исключительно клетками печени, то можно полагать, что превентивное введение Асфервона предохраняет повреждение биологических мембран клеток печени, позволяя сохранности их функции и органа в целом.

Следовательно, под влиянием предварительно введенного Асфервона внешнесекреторная функция печени не только отчетливо сохраняется, но и несколько стимулируется по сравнению с нелеченой группой животных, что указывает на наличие гепатопротекторной активности препарата на модели тетрахлорметановом [12], и на модели гелиотринового гепатита.

Как известно, желчь имеет достаточно сложный состав и его компоненты являются продуктами разных видов обмена веществ. Поэтому для полноценной оценки влияния препаратов одновременно определяют его химический состав[18]. Результаты биохимических исследований в указанной серии экспериментов показали, что гелиотриновый гепатит сопровождается почти двукратным уменьшением желчных кислот, а предварительное введения Асфервон отчетливо сохраняет его уровень. Так ,под влиянием препарата количество выделенной желчных кислот в составе желчи увеличивается на 16,5, 85,7 и 83,2% по сравнению с нелеченной группой крыс. Видно, что препарат, особенно в дозе 50 и 100 мг/кг проявляют наибольшей активность. Желчные кислоты при воздействии различных ферментов синтезируется из холестерина. При блокаде данного процесса холестерин накапливается в гепатоцитах. При гелиотриновом гепатите концентрация холестерина в желчи снижается на 59,7%, а у животных получавших препараты она отчетливо возрастает. Из данных таблицы 1 видно, что по своей эффективности холестерин выделительной функции печени различия между Легалоном и Асфервоном незначительны.



Билирубин, как продукт деградации гемоглобина выделяется в составе желчи исключительно в конъюгированной форме[14,15,19]. Результаты исследований показали, что гелиотриновый гепатит сопровождается подавлением выделения билирубина на 61,0%, а у крыс предварительно получавших Асфервон, как видно из данных таблицы 1 она увеличивается, особенно , в дозе 50 мг/кг - на 118,0%. Практически такой же эффект нами выявлены у животных превентивно получавших Легалон. На основании проведенных данных можно констатировать, что Асфервон и Легалон оказывают однонаправленное действие, что проявляется в сохранности процессов глюкуронидации билирубина, что предотвращает развитие желтухи, интегрального показателя поражения печени.

Таблица 1

Влияние профилактического действия различных доз Асфервона и Легалона на интенсивность секреции желчи и её химический состав у крыс с острым гелиотриновом гепатитом

(за 4 часа опыта на 100 г массы тела)

Показатели / Группы	Дозы, мг/кг	Желчь, мл	Желчные кислоты,мг	Холестерин, мг	Билирубин, мкг
Интактный	-	1,28 ± 0,10	6,06 ± 0,56	0,238 ± 0,021	118,51 ± 12,03
H_2O + ОТГ	-	0,47 ± 0,03*	3,09 ± 0,32*	0,096 ± 0,008*	46,17 ± 4,55*
Асфервон + ОТГ	25	0,65 ± 0,07*	3,60 ± 0,35*	0,128 ± 0,006*,o	65,56 ± 5,41*,o

Асферв он + ОТГ	50	1,06 ± 0,08º	5,74 ± 0,43º	0,207 ± 0,009º	100,89 ± 8,43º
Асферв он + ОТГ	10 0	1,02 ± 0,06º	5,66 ± 0,41º	0,193 ± 0,011º	93,65 ± 7,78º
Легало н + ОТГ	10 0	0,97 ±.0,08º	5,49 ± 0,33º	0,204 ± 0,014º	99,44 ± 8,51º

Примечание: *- по сравнию интактным (P< 0,05) , º- по сравнению с не леченной группой (P<0,05).

Таким образом, на основании выше приведенных данных со всей отчетливостью, можно констатировать, что Асфервон подобно Легалону обладает гепатопротекторной активностью, что обеспечивает сохранность функционального состояния гепатоцитов при его повреждении алкалоидом - гелиотрином.

Как было отмечено, синтез желчных кислот из холестерина и образование глюкуронида билирубина протекает при участии микросомальных ферментов и зависит от интенсивности биоэнергетических процессов. Ранее было показано, что острый гелиотриновой гепатит сопровождается значительным угнетением монооксигеназной ферментной системы приводящий к снижению процессов гидроксилирования эндогенных соединений и ксенобиотиков[20]. Такое состояние, как правило, сопровождается угнетением детоксицирующей функции печени. Поэтому последнее является интегральным критерием оценки течения и тяжести болезни печени. На наш взгляд в основе указанных процессов лежит угнетение функциональной активности митохондриальной и микросомальной электрон транспортных систем приводящие к развитию циркуляторной гистотоксической гипоксии. Такое мнение, вероятно, указывает на важную причину угнетения функционирования гепатоцитов при остром воздействии гелиотрина. Эти данные находят свое отражения и в

биохимических параметрах сыворотки крови. Так, результаты проведенных биохимических исследований показали существенное изменения в активности печеночных ферментов. Активность АлАТ у крыс отравленных гелиотрином повышается более чем 5 раза, которые сопровождается более двух кратным увеличением активности ЩФ и ГГТ, на фоне которых уровень общего билирубина была высоким на 147,0%. Если учесть, что указанные ферменты являются объективными критериями повреждения печени, то можно констатировать, что под влиянием гелиотрина развивается гепатит характеризующийся с повышением проницаемости мембран и развитием гипоксии. Известно, что в указанных условиях усиливается процессы свободно- радикального процесса и повышается активность фосфолипазы A_2 приводящие к гидролизу фосфолипидов мембран внутриклеточных органелл гепатоцитов и угнетению интенсивности биохимических процессов протекающих с участием мембраносвязанных ферментов. Превентивное введения исследуемых препаратов предотвращают развитие указанных процессов деструкции клеток, в результате чего параметры биохимических констант сыворотки крови, исследуемых нами, отчетливо сохраняются. Так, под влиянием Асфервона активность АлАТ по сравнению с контрольным была низким на 63,3%, а ЩФ - почти в два раза и ГГТ - на 42,9 - 47,5%, то есть под влиянием препарата сдвиги в активности ферментов значительно уменьшается в положительную сторону. Более того уровень общего билирубина в крови снижается, указывая на снижение степени желтухи. Как видно из данных таблиц 2 у животных, превентивно получавших, Легалон направленность изменения был, аналогичным у животных получавших Асфервон и по своей фармакологической эффективности Легалон не превосходил Асфервон.

Таблица 2

Влияние профилактического действия различных доз Асфервона и

Легалона на некоторые биохимические показатели сыворотки крови у крыс с острым гелиотриновом гепатитом

Показатели / Группы	Дозы, мг/кг	АлАТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л	ГГТ, Ед/л	Общий билирубин,
Интактный	-	69,14 ± 6,15	306,15 ± 28,14	2,61 ± 0,24	11,42 ± 0,97
H_2O + ОТГ	-	418,31 ± 27,84*	639,44 ± 39,98*	5,98 ± 0,51*	28,97 ±2,11*
Асфервон + ОТГ	25	169,43 ± 9,81*,º	503,28 ± 34,22*,º	5,18 ± 0,49*	24,55 ± 1,87*
Асфервон + ОТГ	50	101,62 ± 8,91*,º	324,95 ± 21,33º	3,14 ± 0,29º	13,87 ± 1,04º
Асфервон + ОТГ	100	111,92 ± 10,04*,º	339,67 ± 25,16º	3,68 ± 0,31*,º	15,08 ± 1,27º
Легалон + ОТГ	100	97,47 ± 8,86*,º	331,15 ± 19,52º	3,51 ± 0,26*,º	14,41± 1,18º

Примечание: *- по сравнению интактным (P< 0,05) , º- по сравнению с не леченной группой (P<0,05).

Следующая серия экспериментов была посвящена установлению лечебной эффективности Асфервона при патологии печени, индуцированного гелиотрином. Как показали результаты проведенных экспериментов гелиотриновый гепатит сопровождается значительным нарушениям внешнесекреторной функции печени и характерными для данной патологии, уменьшением содержания в составе желчи желчных

кислот, холестерина и билирубина(таблица.3). При этом проведенная экспериментальная терапия, статистически значимо повышает уровень исследованных показателей. Характерно, что по своей фармакологической активностью Асфервон в некоторой степени превосходит эталонный гепатопротектор Легалон. Необходимо отметить, что лечебное применение указанных препаратов, приводило не только к стабилизации общего состояния, отсутствие летальных исходов, но и повышению физиологической активности.

Следовательно, результаты настоящей работы со всей отчетливости показывают, что профилактическое введение Асфервона препятствуют развитию выраженного расстройства внутрипеченочного кровообращения, угнетению функциональной активности митохондриальной и микросомальной электрон транспортной систем с развитием циркуляторной гистотоксической гипоксии. На наш взгляд исследуемые препараты растительного генеза непосредственно воздействуют на микрососуды печени, особенно, на эндотелиальные клетки препятствуя выраженному нарушению транскапилярного обмена. Примечательно, что при этом нарушения биоэнергетического дисбаланса устраняются и отмечается

Таблица 3

Влияние лечебного действия различных доз Асфервона и Легалона на интенсивность секреции желчи и её химический состав у крыс с острым гелиотриновом гепатитом

(за 4 часа опыта на 100 г массы тела)

Показатели / Группы	Дозы, мг/кг	Желчь, мл	Желчные кислоты,мг	Холестерин, мг	Билирубин, мкг

Интактный	-	1,20 ± 0,12	5,92 ± 0,46	0,228 ± 0,019	101,93 ± 6,82
ОТГ + H_2O	-	0,31 ± 0,07*	2,51 ± 0,29*	0,106 ± 0,011*	46,19 ± 6,77*
ОТГ+ Асфервон	25	0,57 ± 0,06*	2,88 ± 0,25*	0,144 ± 0,015*,º	64,47 ± 7,46*,º
ОТГ+ Асфервон	50	0,92 ± 0,10º	5,62 ± 0,39º	0,206 ± 0,016º	89,93 ± 6,98º
ОТГ+ Асфервон	100	0,88 ± 0,08º	5,42 ± 0,32º	0,182 ± 0,017º	80,17 ± 8,02º
ОТГ + Легалон	100	0,75 ±.0,07*,º	5,14 ± 0,39º	0,185 ± 0,011º	74,69 ± 6,78*,º

Примечание: *- по сравнию интактным (P< 0,05) , º- по сравнению с не леченной группой (P<0,05).

стимуляция синтетических процессов. Учитывая низкую токсичность Асфервон, результаты ранее проведенных [21] и настоящей работы можно заключить, что Асфервон как средство патогенетического лечения гепатитов различной этиологии может быть рекомендован в практическую медицину в качестве средство лечения инфекционно - токсических патологий гепатопанкреатобилиарной системы.

Выводы

1.Асфервон является средством обладающей ярко выраженной гепатопротекторной активностью, не уступающей классическому гепатопротектору - Легалону.

2.Асфервон проявляет отчетливый холеретической активность не только при профилактическом, но и в лечебном применении.

3.Под влиянием Асфервона предотвращаются течение тех

биохимических процессов, которые приводят к развитию циркуляторной гистотоксической гипоксии под влиянием гелиотрина.

4.Восстановление внешнесекреторной функции, химического состава желчи и биохимических параметров сыворотки крови является объективным критерием высокой лечебно - профилактической эффективности Асфервона.

Литература

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

2.Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Хронические заболевания печени: фокус на поликомпозиционные растительные гепатопротекторы, антиоксиданты.//Сучасна гастроэнтерология.-2014.-№4.-С.70-76.

3.Кайынбаева А.К. Гепатопротекторный эффект препарата растительного происхождения при интоксикации тетрахлорметаном.//Вестник КазНУ серия Экологическая .-2016.-Том 35,№3.-С.42-48.

4.Семенова И.В., Понежева Ж.Б. Современные принципы терапии хронических гепатитов различной этиологии.// Архив внутренней медицины.-2015.-№6.-С.34-42.

5.Гридчик И.Е., Курдяков А.В., Мавеев А.И. Опыт применения гепатопротектора ремаксол в лечении цирроза печени.// Экспериментальная и клиническая фармакология.-2015.-Том78,№12.-С.11-14.

6.Осканова Р.С., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г. Хронические заболевания печени - от патогенеза к лечению.//Фарматека.-2013.-№14.-С.62-66.

7.Бибик Е.Ю., Шипилова Н.В., Кривоколыско Б.С. и соавт. Особенности фармакологических свойств современных гепатопротекторов.

//Морфологический альманах имени В.Г.Ковешникова,-2019.-Том



17,№4.-С.101-110.

8.Михтиев С.Н., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Лекарственные поражения печени при многокомпонентной терапии коморбидных состояний.//Экспериментальная и клиническая гатроэнтерология.-2015.-№6.-С.71-77.

9.Бабак О.Я. Дорофеев А.Э. Гепатопротекторы: современные возможности и отдаленные перспективы. https://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/07/18-19.pdf

10. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Мавланов Ш.Р. Исследование противовоспалительной активности суммы сухих экстрактов лекарственных растений местной флоры при асептических воспалениях различной этиологии.// Наука и инновационное развитие.-2019.-№2.-С.54-63.

11. Даминов Т.А. Эссенциале в комплексном лечении больных, перенесших вирусные гепатиты.//Медицинский журнал Узбекистана. 2008;4; 74-76 .

12Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Сафаева Ш.Т..Влияние камедь - смолы Ferula asafoetida на желчеобразовательную функцию печени при остром токсическом гепатите.//Медицинский журнал Узбекистана.-2020.-№1.-С.42-45.

13 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.

14. Хакимов З.З., Файзиева З.Т., Махмудов С.С.. Влияние целагрипа-индуктора интерферона на гепатобилиарную систему. г.Ташкент.-2017.- 130 с.

15.Хакимов З.З., Акрамова Я.З., Махмудов С.С. Эффективность индукторов интерферона в коррекции функционального состояния печени



при токсических гетатитах.г. Ташкент.- 2018.- 118 с.

16. Зубайдова Т.М., Джамшедов Дж. Н., Хаджиматов М. и соавт. Преминение ферулы вонючей в древне – традиционной и народной медицине// Вестник Таджикского национального университета (научный журнал). Душанбе: «Сино» -2013.-№1/2(106).-С.204-212.

17. А.Н. Набиев Изменение внешнесекреторной функции печени под действием «Желчегонного сбора Ходжиматова» при острой печеночной недостаточности крыс// Фармацевтический вестник Узбекистана. 2004.№1.-с-71-75.

18.Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х.Янги фармакололгик фаол бирикмаларни гепато-билиар тизим фаолиятига таъсирини экспериментал ургани ш усуллари. г.Ташкент.- 2017.- 63 с.

19.Хакимов З.З., Махмудов С.С. Госсипол полимер композициясининг экспериментал ўткир гепатитларда жигарнинг сафро ажратиш фаолиятига таъсири // Ўзбекистон тиббиёт журнали. 2011. №1. 99-101б.

20.Акрамова Я.З., Пайзиева Л.А., Хакимов З.З. Состояние гликоген образующей и обезвреживающей функции печени при патологических состояниях.// Медицинский журнал Узбекистана.-2015.-№4.-С.114-118.

21. Хакимов З.З., Рахманов А.Х. Туляганов А.А. Доклинической изучение безопасности "Асфервон". Фармацевтический вестник Узбекистана.-2018.-№1. –С. 69-74.