

Тимашева Г.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С.

Метаболические изменения при остром воздействии парацетамолом и оценка эффективности гепатопротективных препаратов

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа

Введение. В современных условиях, вызванных пандемией нового вида вирусной инфекции COVID-19, возросло применение парацетамола, обладающего гепатотоксическими свойствами при передозировке. Представляется актуальным изучение метаболических нарушений в печени при острой интоксикации парацетамолом и оценка эффективности своевременного применения гепатопротективных препаратов.

Цель настоящего исследования – экспериментальная оценка метаболических изменений на ранних сроках воздействия парацетамола и фармакологическая коррекция токсических поражений печени оксиметилурацилом в сравнении с известными гепатопротекторами – «Гептором» и «Мексидолом».

Материал и методы. Проведено острое внутрижелудочное введение парацетамола лабораторным животным, изучено корректирующее действие препарата оксиметилурацила в сравнении с «Гептором» и «Мексидолом». Проведены биохимические исследования биоматериала лабораторных животных.

Результаты. По результатам анализа установлено, что при применении известных гепатопротекторов и оксиметилурацила после воздействия парацетамолом происходит нормализация биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени у лабораторных животных.

Заключение. Оксиметилурацил наряду с известными гепатопротекторами оказывает защитное действие на печень лабораторных животных при остром воздействии парацетамолом, сопоставимое, а в некоторых случаях и превышающее корректирующее действие препаратов «Гептор» и «Мексидол».

Ключевые слова: острое токсическое поражение печени; парацетамол; гепатопротекторное действие; «Гептор»; «Мексидол»; оксиметилурацил.

Для цитирования: Тимашева Г.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С. Метаболические изменения при остром воздействии парацетамолом и оценка эффективности гепатопротективных препаратов. Гигиена и санитария. 2020; 99 (9): 1016-1021. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1016-1021>

Для корреспонденции: Тимашева Гульнара Вильевна, кандидат биол. наук, вед. науч. сотр. отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: gulnara-vt60@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проведена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения» на 2011–2015 гг. по теме 3.2, № гос. регистрации 01201180369.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Тимашева Г.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф.; сбор и обработка материала – Тимашева Г.В., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С.; статистическая обработка – Тимашева Г.В., Каримов Д.О.; написание текста – Тимашева Г.В., Смолянкин Д.А.; редактирование – Тимашева Г.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Поступила 30.06.2020

Принята к печати 18.09.2020

Опубликована 20.10.2020

Gulnara V. Timasheva, Denis O. Karimov, Elvira F. Repina, Denis A. Smolyankin, Nadezhda Yu. Khusnutdinova, Guzel F. Mukhammadiyeva, Samat S. Baygildin

Metabolic changes on the background of acute exposure to paracetamol and evaluation of the effectiveness of hepatoprotective drugs

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation

Introduction. In modern conditions, caused by the pandemic of a new type of viral infection Covid 19, the use of paracetamol, which has hepatotoxic properties in overdose, has increased. It seems relevant to study metabolic disorders in the liver in acute paracetamol intoxication and evaluate the effectiveness of the timely use of hepatoprotective drugs.

The purpose of this study is an experimental assessment of metabolic changes at the early stages of paracetamol exposure and pharmacological correction of toxic liver lesions with oxymethyluracil in comparison with known hepatoprotectors – ademetonine and Mexidol.

Material and methods. Acute intragastric administration of paracetamol to laboratory animals was performed, and the corrective effect of the drug oxymethyluracil was studied in comparison with “Heptor” and “Mexidol”. Biochemical studies of biomaterial of laboratory animals were conducted.

Results. The analysis found the use of known hepatoprotectors and oxymethyluracil after exposure to paracetamol to normalize the biochemical parameters that characterize the functional state of the liver in laboratory animals.

Conclusion. *Oxymethyluracil, along with known hepatoprotectors, has a protective effect on the liver of laboratory animals under acute exposure to paracetamol comparable to, and in some cases exceeding, the corrective action of “Heptor” and “Mexidol”.*

Key words: *acute toxic liver damage; paracetamol; hepatoprotective effect; Heptor (ademetonin); ethylmethylhydroxypyridine succinate; oxymethyluracil.*

For citation: Timasheva G.V., Karimov D.O., Repina E.F., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Mukhammadiyeva G.F., Baygildin S.S. Metabolic changes on the background of acute exposure to paracetamol and evaluation of the effectiveness of hepatoprotective drugs. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99 (9): 1016-1021. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1016-1021> (In Russ.)

For correspondence: Gulnara V. Timasheva, MD, Ph.D. Leading researcher, Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: gulnara-vt60@yandex.ru

Information about the authors:

Timasheva G.V., <https://orcid.org/0000-0003-2435-6939>; Karimov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>
Repina E.F., <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>; Smolyankin D.A., <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>
Khusnutdinova N.Y., <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180>; Mukhammadiyeva G.F., <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>
Baigildin S.S., <https://orcid.org/0000-0002-1856-3173>

Conflict of Interest. The authors of the article have no conflict of interest.

Acknowledgment. The work was carried out at the expense of a grant for the implementation of a state task within the framework of the industry research program of Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare “Hygienic justification for minimizing risks to public health” for 2011-2015 on the topic 3.2, state registration no. 01201180369.

Contribution: the concept and study design – Timasheva G.V., Karimov D.O., Repina E.F.; data collection and processing – Timasheva G.V., Smolyankin D.A., Mukhammadiyeva G.F., Baygildin S.S.; statistical analysis – Timasheva G.V., Karimov D.O.; writing the text – Timasheva G.V., Smolyankin D.A.; editing – Timasheva G.V., Karimov D.O., Repina E.F.; approval of the final version of the article – Timasheva G.V., Karimov D.O., Repina E.F.; responsibility for the integrity of all parts of the article – Timasheva G.V.

Received: June 30, 2020

Accepted: September 18, 2020

Published: October 20, 2020

Введение

Парацетамол или ацетаминофен является одним из наиболее широко используемых и популярных в мире безрецептурных анальгетиков и жаропонижающих препаратов [1–3]. В современных условиях, вызванных пандемией нового вида вирусной инфекции COVID-19, актуальность применения препарата ещё более возросла. При анализе рынка зарегистрированных лекарственных средств можно отметить, что среди ненаркотических анальгетиков наиболее распространёнными являются ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен, диклофенак и некоторые другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В комбинированных болеутоляющих препаратах парацетамол чаще других встречается с ибупрофеном и метамизолом. Так, по данным Государственного реестра лекарственных средств [4], на начало июля 2017 г. зарегистрированы 13 лекарственных средств, содержащих парацетамол и ибупрофен в различных комбинациях, а также с другими препаратами, представленные разными лекарственными формами. Имеются данные о применении препаратов у разных групп пациентов [5, 6] для совершенствования анестезии в условиях онкохирургии [7].

В целом фармакокинетика и биофармацевтические свойства парацетамола достаточно хорошо изучены и описаны в литературе [1, 8–10]. Парацетамол характеризуется высокой абсорбцией, при этом терапевтически эффективная концентрация парацетамола в плазме достигается при его назначении в дозе 10–15 мг/кг. Метаболизируется в печени (90–95%): 80% вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов, 17% подвергается гидроксильрованию с образованием активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом с образованием уже неактивных метаболитов. Глутатион является одной из ферментных систем печёночного метаболизма лекарственных средств, при достаточном количестве которого гепатоциты наименее подвержены токсическому действию метаболитов повреждающих веществ. При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз.

В работах многих исследователей показано, что, несмотря на безопасность парацетамола в терапевтических дозах, частота гепатотоксичности, вызванной передозировкой или непреднамеренным применением, в последнее время уве-

личивается. Гепатотоксичность препарата развивается либо после преднамеренной передозировки, либо вследствие непреднамеренного проглатывания (терапевтического несчастного случая) на фоне нескольких факторов, таких как одновременное употребление алкоголя и некоторых лекарств, которые способствуют образованию реактивных и токсических метаболитов [3, 11, 12]. Передозировка парацетамола может вызвать серьёзные повреждения печени, некроз печени и повреждение почек у людей и животных [3, 9, 11]. Анализируя данную проблему, автор другой статьи отмечает: с каждым годом во всём мире постоянно увеличивается число зарегистрированных случаев парацетамол-индуцированной интоксикации печени во всех промышленно развитых странах [12].

Исследованиями ряда авторов доказано, что при действии парацетамола возможен окислительный стресс, связанный с токсическими эффектами препарата [13]. Одновременно в проведённых работах были оценены различные антиоксиданты – растительные экстракты или соединения растительного происхождения, которые используются в качестве вспомогательной терапии наряду с обычными лекарственными средствами для лечения гепатотоксичности путём восстановления клеточной антиоксидантной защитной системы [14, 15].

Это определило перспективу применения для защиты печени препаратов метаболического действия, сочетающих антиоксидантную и противогипоксическую активность. К числу подобных средств, положительно зарекомендовавших себя в клинике, относятся препараты адеметинон и этилметилгидроксипиридина сукцинат (международные непатентованные названия), обладающие гепатопротекторными, антиоксидантными, детоксикационными и мембранопротекторными свойствами [16–19]. Следует подчеркнуть, что в работах Мышкина В.А. установлен выраженный гепатопротективный эффект препаратов пиримидинового ряда – оксиметилурацила и его производных на моделях экспериментального поражения печени химическими токсикантами (дихлорэтаном, хлорфенолом, полихлорированными бифенилами) при длительных сроках интоксикации [20–23].

В сложившейся ситуации представляется актуальным провести изучение метаболических нарушений в печени при острой интоксикации парацетамолом и оценки эффективности своевременного применения гепатопротективных препаратов.

Дизайн исследования

Группа	Токсикант, контрольное вещество	Лечебный препарат, путь введения	Доза препарата, мг/кг	Время введения препарата
1	Дистиллированная вода	—	Эквивалентный объём	—
2А	Парацетамол	—	—	—
2Б	Парацетамол	—	—	—
3А	Парацетамол	Адеметионин внутривенно	50	Через 1; 24 ч после токсиканта
3Б	Парацетамол	Адеметионин внутривенно	50	Через 1; 24; 48; 72 ч после токсиканта
4А	Парацетамол	Этилметилгидроксипиридина сукцинат подкожно	50	Через 1; 24 ч после токсиканта
4Б	Парацетамол	Этилметилгидроксипиридина сукцинат подкожно	50	Через 1; 24 ч после токсиканта
5А	Парацетамол	ОМУ перорально	50	Через 1; 24 ч после токсиканта
5Б	Парацетамол	ОМУ перорально	50	Через 1; 24; 48; 72 ч после токсиканта

Цель настоящего исследования — экспериментальная оценка метаболических изменений на ранних сроках воздействия парацетамолом и фармакологическая коррекция токсических поражений печени оксиметилурацилом в сравнении с известными гепатопротекторами — «Гептором» и «Мексидолом».

Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены на белых аутбредных крысах-самцах с массой тела 200–220 г, которые методом случайной выборки распределены на группы по 7 особей. Животных содержали в клетках при температуре воздуха 21 ± 1 °С, кормили сухим сбалансированным комбикормом «Чара» производства фирмы ООО «МультиТорг» (Россия). Вода — в режиме неограниченного доступа. Животным опытных групп однократно внутривенно вводили парацетамол, приготовленный на 1% растворе крахмала из расчёта 1 г/кг массы тела. Контрольной группе животных вводили эквивалентное количество дистиллированной воды.

После введения парацетамола для корректирующего воздействия использовали известные лекарственные препараты — адеметионин («Гептор»), производитель ОАО «Верофарм», Россия) и этилметилгидроксипиридин сукцинат («Мексидол»), производитель Фармософт, Россия), а также оксиметилурацил (5-гидрокси-6-метилурацил), синтезированный в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН [20]. Дизайн исследования представлен в табл. 1: 1-я группа — отрицательный контроль, 2-й группе вводили парацетамол (положительный контроль), 3-я группа получала парацетамол и адеметионин, 4-я группа — парацетамол и этилметилгидроксипиридина сукцинат, 5-я группа — парацетамол и оксиметилурацил (ОМУ). Эвтаназию подгруппы А проводили через 25 ч, подгруппы Б — через 73 ч.

Условия проведения и вывода животных из эксперимента осуществляли с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755). Животных выводили из эксперимента путём эвтаназии с использованием углекислого газа с последующей декапитацией.

Для проведения биохимических исследований использовали сыворотку крови лабораторных животных. Определяли биохимические показатели, отражающие метаболизм и функциональное состояние печени: активность — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, показатели липидного (содержание холестерина и тригли-

церидов) и белкового обменов (уровень общего белка, альбумины и фракции глобулинов — α_1 , α_2 , β , γ), а также содержание мочевой кислоты с использованием клинических тест-наборов и контрольных материалов производства ООО «Вектор-Бест» на биохимическом полуавтоматическом анализаторе «Stat Fax 3300» («Awareness Technology», США). Белковые фракции определяли методом электрофореза сыворотки крови [23].

Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с использованием программы IBM SPSS Statistics 21 (IBM, USA), однофакторного дисперсионного анализа (определение средних величин, стандартной ошибки, вероятности принятия нуль-гипотезы о совпадении распределений сравниваемых выборок согласно критерию Стьюдента, Манни–Уитни). Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

После введения парацетамола через 24 ч выявлено повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы (табл. 2). При этом повышение активности АЛТ на 19,9% и ЩФ на 59,7% было статистически значимым по сравнению с животными группы отрицательного контроля ($p = 0,003$; $p = 0,001$), что свидетельствовало о признаках цитолитического и холестатического синдромов при воздействии парацетамола. Выявлено понижение содержания белка, альбуминов, коэффициента отношения альбуминов к глобулинам, повышение α_1 - и α_2 -глобулиновых фракций в сыворотке крови по сравнению с животными контрольной группы, а также повышение уровня холестерина и триглицеридов через 24 ч воздействия парацетамола, что характеризовало нарушения печёночного метаболизма.

Во второй серии экспериментов, через 72 ч воздействия парацетамола выраженность процессов цитолиза нарастала, что подтверждалось увеличением активности АЛТ на 37,8%, АСТ на 18,6% и ЛДГ на 15,9%, при этом различия становятся статистически значимыми по сравнению с контрольной группой ($p = 0,005$; $p = 0,005$ соответственно) (табл. 3). Определено повышение уровня холестерина на 21% ($p < 0,05$), триглицеридов на 33% ($p < 0,01$) у животных после воздействия парацетамола. Зарегистрировано изменение альбумино-глобулиновых соотношений в сыворотке крови животных данной группы: снижение процентного уровня альбуминов и повышение фракции глобулинов (α_2 -глобулинов на 52,5%), что характеризовало нарушение метаболизма в печени и наличие признаков острых воспалительных процессов.

Таблица 2

Изменения биохимических показателей у животных при воздействии парацетамола и коррекции гепатопротекторами через 24 ч эксперимента

Показатель	Группа животных				
	1А	2А	3А	4А	5А
	контроль	парацетамол	парацетамол + «Гептор»	парацетамол + «Мексидол»	парацетамол + ОМУ
АСТ, Е/л	195,8 ± 10,9	209,53 ± 4,73	163,99 ± 8,44	194,49 ± 7,49	213,96 ± 8,87
АЛТ, Е/л	52,64 ± 2,01	62,91 ± 9,40*	65,43 ± 3,57	69,24 ± 3,90**	60,34 ± 4,11
ЛДГ, Е/л	2162,36 ± 100,72	2212,0 ± 164,08	1907,29 ± 166,4	2591,14 ± 107,3,5	2452,86 ± 142,28
Щелочная фосфатаза, Е/л	308,8 ± 15,9	493,11 ± 36,2*	444,7 ± 44,2	455,9 ± 29,3	413,3 ± 25,51
Холестерин, ммоль/л	2,19 ± 0,12	2,40 ± 0,12	2,4 ± 0,13	2,22 ± 0,12	2,32 ± 0,14
Триглицериды, ммоль/л	0,88 ± 0,06	1,12 ± 0,08	1,47 ± 0,16	1,17 ± 0,05	1,26 ± 0,07
Мочевая кислота, моль/л	123,9 ± 3,29	117,71 ± 7,78	124,7 ± 6,01	124,74 ± 2,88	118,3 ± 7,62
Общий белок, г/л	72,4 ± 0,67	61,0 ± 2,9*	64,71 ± 0,8**	62,51 ± 1,88	69,53 ± 1,57
Альбумины, %	45,2 ± 0,5	44,06 ± 0,60	44,16 ± 0,89	46,2 ± 0,53	48,03 ± 0,72
α ₁ -глобулины, %	14,23 ± 0,83	16,00 ± 0,73	11,97 ± 0,59	12,58 ± 0,58	11,8 ± 0,22
α ₂ -глобулины, %	8,89 ± 0,44	9,40 ± 0,44*	10,21 ± 0,62	10,75 ± 0,42	10,3 ± 0,6
β-глобулины, %	16,83 ± 0,36	15,78 ± 0,76	18,30 ± 0,67	15,77 ± 0,50	15,46 ± 0,10
γ-глобулины, %	14,52 ± 0,58	14,76 ± 0,52	15,36 ± 1,51	11,42 ± 0,27	14,47 ± 0,71
Отношение альбумин/глобулин	0,83 ± 0,02	0,79 ± 0,02	0,79 ± 0,03	0,86 ± 0,02	0,94 ± 0,03

Примечание. * – Статистически достоверная разница между животными групп 1А и 2А; 3Б ($p < 0,05$); ** – статистически достоверная разница между животными групп 2А и 3А, 4А, 5А ($p < 0,001$).

Таблица 3

Изменения биохимических показателей у животных при воздействии парацетамола и коррекции гепатопротекторами через 72 ч эксперимента

Показатель	Группа животных				
	1Б	2Б	3Б	4Б	5Б
	контроль	парацетамол	парацетамол + «Гептор»	парацетамол + «Мексидол»	парацетамол + ОМУ
АСТ, Е/л	195,78 ± 10,9	232,16 ± 8,43*	178,80 ± 11,64**	196,24 ± 8,10	192,37 ± 8,37
АЛТ, Е/л	52,64 ± 2,01	72,51 ± 3,25*	50,40 ± 3,10	63,20 ± 1,79**	68,74 ± 5,15
ЛДГ, Е/л	2162,36 ± 100,72	2506,14 ± 168,71	2225,14 ± 143,26	2277,5 ± 137,81	2134,86 ± 114,66
Щелочная фосфатаза, Е/л	308,8 ± 15,9	333,7 ± 31,3	320,3 ± 46,9	352,7 ± 35,9	387,3 ± 30,3
Холестерин, ммоль/л	2,19 ± 0,12	2,65 ± 0,11*	1,6 ± 0,06**	2,31 ± 0,09	2,96 ± 0,12**
Триглицериды, ммоль/л	0,91 ± 0,06	1,21 ± 0,16	0,79 ± 0,06	1,08 ± 0,07	1,05 ± 0,06
Мочевая кислота, моль/л	123,9 ± 3,3	124,259 ± 4,57	118,66 ± 7,7	109,1 ± 4,25	121,24 ± 5,49
Общий белок, г/л	72,4 ± 0,67	60,2 ± 2,02	69,5 ± 2,21	61,75 ± 0,85*	69,39 ± 1,49
Альбумины, %	45,2 ± 0,5	44,7 ± 1,04	43,73 ± 0,63	39,5 ± 0,24**	46,43 ± 1,52
α ₁ -глобулины, %	14,23 ± 0,83	10,64 ± 0,17	10,93 ± 0,51	12,97 ± 0,43	12,8 ± 0,70
α ₂ -глобулины, %	8,89 ± 0,44	13,56 ± 0,71*	12,98 ± 0,41*	12,93 ± 0,61**	15,0 ± 0,54**
β-глобулины, %	16,8 ± 0,36	15,86 ± 0,56	17,73 ± 0,38	15,98 ± 0,36	17,90 ± 0,62
γ-глобулины, %	14,52 ± 0,58	15,24 ± 1,15	11,39 ± 0,79	14,39 ± 0,53	16,61 ± 1,03
Отношение альбумин/глобулин	0,83 ± 0,02	0,81 ± 0,03	0,89 ± 0,43	0,78 ± 0,02	0,85 ± 0,04

Примечание. * – Статистически достоверная разница между животными групп 1Б и 2Б; 3Б ($p < 0,05$); ** – статистически достоверная разница между животными групп 2Б и 3Б, 4Б, 5Б ($p < 0,05$).

Биохимические исследования после корректирующего введения гепатопротективных препаратов показали следующие результаты. Введение этилметилгидроксипиридина сукцината дважды (через 1 и 24 ч) на фоне воздействия парацетамолом приводило к восстановлению активности АСТ практически до уровня контрольной группы, активность щелочной фосфатазы снижалась незначительно по сравнению с положительным контролем (группа 2А), отмечали нормализацию уровня холестерина и мочевой кислоты (см. табл. 2).

После введения ОМУ при таких же сроках выявлено снижение активности ЩФ на 18,5 и повышение уровня общего белка на 13,9% по сравнению с положительным контролем (группа 2А). После применения «Гептор» (4-кратно) в качестве средства коррекции наблюдали нормализацию активности маркерных ферментов цитолиза, а именно активности АСТ до $178,80 \pm 11,64$ Ед/л (в контроле $195,78 \pm 10,9$ Ед/л), АЛТ до уровня $50,40 \pm 3,10$ Ед/л (в контроле $52,64 \pm 2,01$ Ед/л), ЛДГ до значений $2225,14 \pm 143,26$ Ед/л (в контроле $2162,36 \pm 100,72$ Ед/л) и ЩФ до $320,3 \pm 46,9$ (в контроле $308,8 \pm 15,9$ Ед/л). Одновременно происходило снижение содержания триглицеридов, незначительное повышение общего белка, которые приближались к уровню этих показателей в контрольной группе (отрицательный контроль).

После 4-кратного введения препарата «Мексидол» на фоне воздействия парацетамолом происходило восстановление практически до уровня контрольной группы активности АСТ и ЛДГ, также показателей липидного профиля сыворотки крови – уровня триглицеридов и холестерина, определяли снижение активности АЛТ на 12,8% по сравнению с опытной группой (2Б).

Введение крысам ОМУ в дозе 50 мг/кг массы тела 4-кратно (через 1; 24; 48 и 72 ч) привело к снижению активности АСТ, ЛДГ и АЛТ, содержания ТГ. Необходимо подчеркнуть: лучшим препаратом, восстанавливающим белковосинтезирующую функцию печёночной клетки при действии парацетамолом, является ОМУ – содержание белка достигло уровня такового у животных интактной группы. При этом положительное влияние ОМУ на синтетическую функцию гепатоцитов проявилось уже через 24 ч влияния: средние значения в опытной группе через 24 ч составили $69,53 \pm 1,57$ г/л, через 72 ч $69,39 \pm 1,49$ г/л, в интактной группе $72,4 \pm 0,67$ г/л. Одновременно под влиянием ОМУ повышалась альбуминовая фракция сыворотки крови, представляющая основной компонент белка сыворотки, а также альбумино-глобулиновый коэффициент. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных мембраностабилизирующих свойствах препарата, что привело к усиленному синтезу белковых компонентов мембран.

Обсуждение

Необходимость применения парацетамолом как безрецептурного анальгетика и жаропонижающего препарата была показана многими авторами [1–3]. Несмотря на безопасность препарата в терапевтических дозах, в последнее время увеличивается число зарегистрированных случаев парацетамол-индуцированной интоксикации печени, вызванной передозировкой препарата [11, 12]. Поэтому проведена оценка эффективности применения гепатопротективных препаратов при острой интоксикации парацетамолом. Как показали результаты эксперимента, поступление парацетамолом даже на самых ранних этапах сопровождалось изменением активности индикаторных ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, свидетельствующих о мембраноповреждающих эффектах гепатотоксиканта и о признаках цитолитического и холестатического синдромов при воздействии токсиканта. Одновременно выявляли дис-

баланс белкового обмена в гепатоцитах, нарушение липидного обмена, что характеризовало нарушения печёночного метаболизма.

При корректирующем действии гепатопротективных препаратов произошло восстановление метаболических нарушений, вызванных воздействием парацетамолом. После применения аденометионина в качестве средства коррекции наблюдали нормализацию активности маркерных ферментов цитолиза АЛТ, АСТ, ЛДГ и активности ЩФ – маркера холестаза, значения которых приближались к уровню показателей контрольной группы. Эффект «Гептор», как правило, при лекарственном поражении печени связывают с повышением синтеза и запасов глутатиона в печени, который является одной из ферментных систем печёночного метаболизма лекарственных средств, при достаточном количестве которого гепатоциты наименее подвержены токсическому действию метаболитов повреждающих веществ [25].

Коррекция выявленных при воздействии парацетамолом нарушений этилметилгидроксипиридин сукцинатом привела к восстановлению ферментативной активности печёночной клетки и показателей липидного метаболизма, что подтверждает механизм действия препарата «Мексидол», основанный на его мембранопротективных свойствах, уменьшающих выраженность воздействия парацетамолом на мембраны гепатоцитов и внутриклеточных органелл (митохондрий). Это и проявилось в снижении роста активности фермента цитолиза на фоне использования лекарственного препарата в опытных группах животных, что было также исследовано в работах других авторов [26].

Гепатопротекторное действие препаратов пиримидинового ряда было показано многими авторами [20–23, 27, 28]. ОМУ обладает мембраностабилизирующими и антиоксидантными свойствами, имеет выраженный гепатопротективный эффект, показанный на моделях поражения печени химическими токсикантами промышленного производства при длительных сроках интоксикации, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами. Проведённые авторами исследования подтверждают, что оксиметилурацил проявляет гепатопротекторные свойства даже на самых ранних этапах острого поражения печени парацетамолом. Введение крысам ОМУ приводило к восстановлению активности АСТ, ЛДГ и АЛТ. Полученные авторами результаты показали, что ОМУ является лучшим препаратом, восстанавливающим белково-синтезирующую функцию печёночной клетки при действии парацетамолом. Положительное влияние ОМУ на синтетическую функцию гепатоцитов привело скорее всего к усиленному синтезу белковой компоненты мембран и выразилось в мембраностабилизирующих свойствах препарата. Важно подчеркнуть, что 4-кратное введение ОМУ приводило к более выраженным результатам.

Заключение

Сравнивая степень биохимических изменений в различных группах лабораторных животных, можно констатировать, что при токсическом воздействии парацетамолом в острый период положительный гепатопротективный эффект имел препарат пиримидинового ряда ОМУ, который не уступал аденометионину и этилметилгидроксипиридина сукцинату в способности нормализовать биохимические показатели сыворотки крови крыс, а по показателям белковосинтетической функции гепатоцитов имеет выраженное преимущество. Полученные результаты имели большое значение в плане перспективного использования ОМУ наряду с известными лекарственными препаратами для купирования гепатотоксических эффектов при острых воздействиях парацетамолом на организм.

Литература

(п.п. 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11–15, 18 см. References)

1. Раменская Г.В., Пилипович А.А. Комбинированный препарат в терапии болевого синдрома. *Русский медицинский журнал*. 2017; 20(4): 1006–13.
4. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
7. Танатаров С.З. Парентеральное применение парацетамола для совершенствования анестезии в онкохирургии. *Вестник Авиценны*. 2012; (2): 84–7.
10. Еремина Е.Ю. Лекарственные поражения печени. *Практическая медицина*. 2014; 77(1): 20–9.
16. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Актуальные направления применения мексидола. В кн.: *Сборник трудов национальной научно-практической конференции «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека»*. Смоленск; 2001: 191–2.
17. Zhang F., Gu J.X., Zou X.P., Zhuge Y.Z. Протективные эффекты S-аденозилметионина при экспериментальном фиброзе печени, индуцированном ccl4 и этанолом. *Молекулярная биология*. 2016; 50(2): 284–90. <https://doi.org/10.7868/S0026898416020270>
19. Катикова О.Ю. Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002; 65(6): 53–6. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2002-65-6-53-56>
20. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. *Оксиметилурацил*. Уфа: ДАР; 2001.
21. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О. *Экспериментальная фармакокоррекция токсических поражений печени антиоксидантами*. Уфа: Принт-2; 2016.
22. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.А., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; (3): 88–98.
23. Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А. и соавт. Антигипоксическая активность комплексного соединения оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой. *Токсикологический вестник*. 2018; 151(4): 20–3. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-4-20-23>
24. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*. М.: Медпресс-информ; 2009.
25. Еремина Е.Ю. Лекарственные поражения печени. *Практическая медицина*. 2014; (1): 20–9.
26. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Бурдейная А.А., Демченко А.В., Фролов К.А., Дошенко В.В. и соавт. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 106–14. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114>
27. Мирсаев Т.Р. Гепатопротекторное действие оксиметилурацила. *Фармация*. 2007; (2): 34–5.
28. Вышкатылюк А.Б., Семенов В.Э., Зобов В.В., Галяметдинова И.В., Гумарова Л.Ф., Парфенов А.А. Синтез и первичная оценка гепатопротективных свойств новых производных пиримидинового ряда. *Биоорганическая химия*. 2017; 43(5): 572–80. <https://doi.org/10.7868/S0132342317040170>

References

1. Ramenskaya G.V., Pilipovich A.A. Combination medication in the therapy of pain syndrome. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 20(4): 1006–13. (in Russian)
2. Józwiak-Bebenista M., Nowak J.Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol. Pharm.* 2014; 71(1): 11–23.
3. Hazai E., Monostory K., Bakos A., Zacher G., Vereczkey L. About paracetamol again. *Orv. Hetil.* 2001; 142(7): 345–90. (in Hu)
4. State register of medicines. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russian)
5. Sarrell E.M., Wielunsky E., Cohen H.A. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006; 160(2): 197–202. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.2.197>
6. Hollinghurst S., Redmond N., Costelloe C., Montgomery A., Fletcher M., Peters T.J., et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomized controlled trial. *BMJ*. 2008; 337: a1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1490>
7. Tanatarov S.Z. Parenteral administration of paracetamol for improve of anesthesia in surgical oncology. *Vestnik Avitsenny*. 2012; (2): 84–7. (in Russian)
8. Kalantzi L., Reppas C., Dressman J.B., Amidon G.L., Junginger H.E., Midha K.K., et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: acetaminophen (paracetamol). *J. Pharm. Sci.* 2006; 95(1): 4–14. <https://doi.org/10.1002/jps.20477>
9. Brune K., Renner B., Tieggs G. Acetaminophen/paracetamol: a history of errors, failures and false decisions. *Eur. J. Pain*. 2015; 19(7): 953–65. <https://doi.org/10.1002/ejp.621>
10. Eremina E.Yu. Drug damage to the liver. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 77(1): 20–9. (in Russian)
11. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Acetaminophen (APAP or N-acetyl-p-aminophenol) and acute liver failure. *Clin. Liver Dis.* 2018; 22(2): 325–46. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.01.007>
12. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin. Liver Dis.* 2013; 17(4): 587–607. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.005>
13. Wang X., Wu Q., Liu A., Anadón A., Rodríguez J.L., Martínez-Larrañaga M.R., et al. Paracetamol: overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro. *Drug. Metab. Rev.* 2017; 49(4): 395–437. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1354014>
14. Xu X.Y., Hu J.N., Liu Z., Zhang R., He Y.F., Hou W., et al. Saponins (ginsenosides) from the leaves of Panax quinquefolius ameliorated acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J. Agric. Food Chem.* 2017; 65(18): 3684–92. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b00610>
15. Subramanya S.B., Venkataraman B., Meeran M.F.N., Goyal S.N., Patil C.R., Ojha S. Therapeutic potential of plants and plant derived phytochemicals against acetaminophen-induced liver injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(12): 3776. <https://doi.org/10.3390/ijms19123776>
16. Voronina T.A., Smirnov L.D., Dyumaev K.M. Actual directions of use of Mexidol. In: *Proceedings of the National Scientific and Practical Conference «Free Radicals, Antioxidants and Human Diseases» [Sbornik trudov natsional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Svobodnye radikalny, antioksidanty i bolezni cheloveka»]*. Smolensk; 2001: 191–2. (in Russian)
17. Zhang F., Gu J.X., Zou X.P., Zhuge Y.Z. Protective effects of S-adenosylmethionine against CCl4 – and ethanol-induced experimental hepatic fibrosis. *Molekulyarnaya biologiya*. 2016; 50(2): 284–90. <https://doi.org/10.7868/S0026898416020270> (in Russian)
18. Gong Z., Yan S., Zhang P., Huang Y., Wang L. Effects of S-adenosylmethionine on liver methionine metabolism and steatosis with ethanol-induced liver injury in rats. *Hepato. Int.* 2008; 2(3): 346–52. <https://doi.org/10.1007/s12072-008-9082-1>
19. Katikova O.Yu. The effect of mexidol on the state of homeostasis and lipid peroxidation in guinea pigs intoxicated with paracetamol. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2002; 65(6): 53–6. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2002-65-6-53-56> (in Russian)
20. Myshkin V.A., Bakirov A.B. *Oxymethyluracil [Oksimetiluratsil]*. Ufa: DАР; 2001. (in Russian)
21. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Karimov D.O. *Experimental Pharmacocorrection of Toxic Liver Damage with Antioxidants [Eksperimental'naya farmakokorreksiya toksicheskikh porazheniy pecheni antioksidantami]*. Ufa: Print-2; 2016. (in Russian)
22. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.A., Gimadiyeva A.R. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives using models of the toxically damaged liver: a review. *Meditsinskie nauki*. 2016; (3): 88–98. (in Russian)
23. Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A., et al. Antihypoxic activity of the complex compound of oxymethyluracil with ascorbic acid. *Toksikologicheskii vestnik*. 2018; 151(4): 20–3. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-4-20-23> (in Russian)
24. Kamysnikov V.S. *Handbook of Clinical and Biochemical Research and Laboratory Diagnostics [Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike]*. Moscow: Medpress-inform; 2009. (in Russian)
25. Eremina E.Yu. Drug-induced liver diseases. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; (1): 20–9. (in Russian)
26. Bibik E.Yu., Krivokolysko B.S., Burdeynaya A.A., Demchenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., et al. Effects of partially hydrogenated pyridines (cyanothioacetamide derivatives) on the blood of rats with combined paracetamol-alcoholic liver injury. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2019; 26(2): 106–14. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114>. (in Russian)
27. Mirsaev T.R. Hepatoprotective activity of oxymethyluracil. *Farmatsiya*. 2007; (2): 34–5. (in Russian)
28. Vyshkatalyuk A.B., Semenov V.E., Zobov V.V., Galyametdinova I.V., Gumarova L.F., Parfenov A.A. Synthesis and primary evaluation of the hepatoprotective properties of novel pyrimidine derivatives. *Biorganicheskaya khimiya*. 2017; 43(5): 572–80. <https://doi.org/10.7868/S0132342317040170> (in Russian)