

УДК [615.9:547.562.33]:616.36-092.9-085.244./27:547.854.4

## ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСА ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛ + НАТРИЯ СУКЦИНАТ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ПХБ-СОДЕРЖАЩИМ ПРЕПАРАТОМ «СОВТОЛ-1»

<sup>1</sup>Мышкин В.А., <sup>1</sup>Галимов Д.М., <sup>1</sup>Еникеев Д.А., <sup>2</sup>Гимадиева А.Р., <sup>1</sup>Идрисова Л.Т.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава РФ, Уфа;

<sup>2</sup>ФГУН «Институт органической химии» Уфимского научного центра РАН,

Уфа, e-mail: enikeev@mail.ru

Цель исследования – оценка гепатопротекторной эффективности комплекса оксиметилурацил + натрия сукцинат при экспериментальном поражении печени ПХБ-содержащим препаратом «Совтол-1». Материалы и методы. Эксперименты проведены на 36 белых крысах-самцах, у которых моделировали токсическое поражение печени путем энтерального введения 50% раствора «совтол-1» на оливковом масле из расчета 0,25 мл на 100 г массы тела дважды в неделю в течение одного месяца, для питья животному давали 10% раствор этанола. В эксперименте оценивали выраженность эндогенной интоксикации, цитолитического синдрома, интенсивность процессов свободнорадикального окисления, активность антиоксидантной системы и влияние на данные показатели исследуемого препарата. Результат. При развитии токсического поражения печени нарастает интенсивность эндогенной интоксикации и свободнорадикального окисления, изменяется активность ферментов антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы, снижается содержание сульфгидрильных групп. Комплекс оксиметилурацил + натрия сукцинат, применяемый в режиме монотерапии, позволяет уменьшить степень эндогенной интоксикации, активации СРО, дисбаланса системы ПОЛ-АОС. Заключение. Экспериментальные данные позволяют заключить, что использование при токсическом поражении печени комплекса оксиметилурацил + натрия сукцинат патогенетически обосновано: мембраностабилизирующий эффект препарата сопровождается снижением уровня диеновых и триеновых конъюгатов. Метаболический эффект проявляется в уменьшении эндогенной интоксикации и интенсивности липопероксидации, снижении цитолиза и холестаза.

**Ключевые слова:** токсическое поражение печени, комплекс оксиметилурацил + натрия сукцинат, гепатопротективная активность, перекисное окисление липидов, антиоксиданты

## THERAPEUTIC EFFECTS OF THE OXYMETHYLURACIL + SODIUM SUCCINATE COMPLEX IN EXPERIMENTAL LIVER DAMAGED WITH «SOVTOL-1» CONTAINING PCHB

<sup>1</sup>Myshkin V.A., <sup>1</sup>Galimov D.M., <sup>1</sup>Enikeev D.A., <sup>2</sup>Gimadieva A.R., <sup>1</sup>Idrisova L.T.

<sup>1</sup>Bashkirian State Medical University, Ufa;

<sup>2</sup>RAS IOCh, Ufa, e-mail: enikeev@mail.ru

The purpose of the study is assessment of hepatoprotective efficacy of the oxymethyluracil + sodium succinate complex in experimental liver damage with «Sovtol-1» containing PCHB. Materials and methods. Experiments were performed on 36 white male rats in which toxic damage of the liver was modeled by enteral administration of 50% «sovtol-1» solution on olive oil (0,25 ml per 100 gr of body weight twice a week for one month). 10% ethanol solution was given for drinking. Endogenic intoxication intensity, cytolytic syndrome, intensity of free-radical oxidation processes, activity of the antioxidant system and the effect of the agent under discussion on the current indicators were experimentally evaluated. Results. With toxic damage of the liver, an intensity of endogenic intoxication and free-radical oxidation increases, enzyme activity of antioxidant protection – catalase and superoxidismutase changes, sulfhidrile group content decreases. The oxymethyluracil + sodium succinate complex used for monotherapy contributes to a reduction in endogenic intoxication level, FRO activation, imbalance of the POL-AOS system. Conclusion. Experimental findings allow to conclude that the oxymethyluracil + sodium succinate complex used in toxic damage of the liver is cogent: membrane stabilizing effect of the agent is accompanied by a decrease in dien and trien conjugates. The metabolic effect is manifested in a reduction in endogenic intoxication and lipoperoxidation intensity, a decrease in cytolysis and cholestasis.

**Keywords:** toxic damage of the liver, oxymethyluracil + sodium succinate complex, hepatoprotective activity, lipid peroxidation, antioxidants

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) и содержащие их препараты «Совол» и «Совтол» производились в бывшем СССР в период с 1939 по 1995 гг.

В эксплуатации и резерве в настоящее время находятся более 200 тыс. трансформаторов и конденсаторов, содержащих около 18 тысяч тонн ПХБ-масел [6, 12]. К сожалению, существующие ограничения и запрещения по использованию ПХБ до сих пор не

привели к существенному снижению их содержания в природных средах [6].

В условиях длительной экспозиции главная опасность ПХБ для человека и животных заключается в разнообразных токсических эффектах в результате иммунотоксического, тератогенного действия, нарушения репродуктивной и пищеварительной функций, в том числе поражения печени [7, 8].

В основе патогенеза ПХБ-индуцированных поражений печени лежит прямое действие химического агента и его метаболитов на гепатоциты и опосредованное воздействие на внутриклеточный метаболизм, что приводит к дисфункции митохондрий, тканевой гипоксии, активации свободнорадикального окисления и, как следствие, развитию мембрано- и цитотоксичности.

Наиболее многообразные возможности в плане метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма дает янтарная кислота (ЯК) и препараты на ее основе. В этой связи заслуживает внимания новое соединение – комплексное соединение оксиметилурацил + натрия сукцинат, синтезированное в институте органической химии Уфимского научного центра РАН.

**Целью настоящего исследования** явилась оценка гепатопротекторной эффективности комплекса оксиметилурацил + натрия сукцинат при экспериментальном поражении печени ПХБ-содержащим препаратом «Совтол-1».

#### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на 36 крысах-самцах массой 180–240 г. Всех животных содержали на стандартной диете вивария. Эксперименты выполнены при температуре воздуха 20–21 °С и нормальных показателях барометрического давления. Использована модель токсического поражения печени, описанная в работах [7, 10].

В группе I находились интактные (здоровые) крысы ( $n = 12$ ). В группе II экспериментальное повреждение печени воспроизводили у крыс путем перорального введения 50% раствора «Совтол-1» на оливковом масле из расчета 0,25 мл на 100 г массы тела дважды в неделю в течение 30 суток, на протяжении опыта для питья животным давали 10% раствор этанола. В группе III для фармакологической коррекции применяли комплекс оксиметилурацила с натрия сукцинатом. Антиоксидант вводили перорально в течение 12 суток в дозе 50 мг/кг ежедневно, начиная с 14 дня эксперимента. Тестирование осуществляли на 30 сутки. Все манипуляции выполнены в соответствии с международными нормативными документами, регламентирующими правила гуманного обращения с животными.

Проведена оценка показателей, характеризующих функциональное состояние печени: активность урканиназы (УрН), [1], аланиновой аминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли по кинетическому методу Henry на биохимическом анализаторе «Encore» согласно прилагаемым инструкциям, а также концентрацию SH-групп, билирубина, холестерина, триглицеридов и содержания в крови общего белка [5, 9]. Состояние процессов липопероксидации исследовали методом прямой спектрофотометрии путем определения содержания в гомогенатах печени количества диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) [2, 3]. Одновременно с процессами ПОЛ регистрировали активность супероксиддисмутазы (СОД) [11] и каталазы [4]. Результаты обрабатывали статистически. Оценка статистической значимости различий при межгрупповых сравнениях производилась по двустороннему

t-критерию Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значениях  $t < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждения**

Полученные данные свидетельствуют, что токсическое поражение печени, вызываемое отравлением совтолом, сопровождалось нарушением белково-синтетической, детоксицирующей, липосинтезирующей функций печени, признаками выраженного цитолиза и холестаза, активацией процессов ПОЛ и подавлением антиокислительной системы. Эксперименты проведены в два этапа. На первом этапе исследовали активность процессов ПОЛ, систему антиоксидантной защиты и функционально-метаболическое состояние печени при ее поражении совтолом, на втором – эффективность использования перорального комплекса оксиметилурацил + натрия сукцинат. Как следует из данных, представленных в табл. 1, при развитии токсического процесса происходит накопление продуктов ПОЛ в ткани печени.

Содержание диеновых конъюгатов увеличивается почти в 2 раза, уровень триеновых конъюгатов в 1,47 раза, что свидетельствует в том числе и о выраженном эндотоксикозе. Накопление продуктов ПОЛ сопровождается снижением активности антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы соответственно в 2 и 3,5 раза. Нарушения в системе ПОЛ-АОЗ протекают при одновременном снижении в печени общих тиоловых групп, которое достигает к 30 суткам 42,2% от показателей интактных животных, что может быть обусловлено неферментативной реакцией SH-групп со свободными радикалами липидов в результате активации ПОЛ.

Токсическое поражение печени вызывает снижение концентрации белка, увеличение уровня холестерина, билирубина и триглицеридов (табл. 2).

В крови животных значительно повышается активность печеночно-специфического фермента – урканиназы, а также активность АЛАТ, АсАТ, ЩФ, в 2,8 и 2,4 раза соответственно.

Лечение отравленных крыс комплексным соединением благоприятно влияет на функционально-метаболическое состояние их печени. Препарат оказывает выраженное гепатопротективное действие, под его влиянием снижается гиперферментемия, происходит частичная нормализация практически всех исследованных показателей, характеризующих метаболическое состояние печени (табл. 2). Основной вклад в такое действие препарата вносят его антиоксидантные свойства (табл. 1).

Таблица 1

Влияние перорального комплекса оксиметилурацил + сукцинат на уровень продуктов липопероксидации, активность каталазы и супероксиддисмутазы в печени крыс при ее токсическом поражении ( $M \pm m$ ).

Показатель	Группы крыс		
	I	II	III
Диеновые конъюгаты ( $\lambda = 232$ нм) усл. ед. на 1 г ткани	1,52 ± 0,09	2,95 ± 0,23*	2,1 ± 0,12**
Триеновые конъюгаты ( $\lambda = 278$ нм) усл. ед. на 1 г ткани	0,68 ± 0,05	1,0 ± 0,12*	0,88 ± 0,07**
Супероксиддисмутазы, усл.ед. на 1 мг белка	4,83 ± 0,66	1,36 ± 0,07*	4,22 ± 0,13**
Каталаза, моль в мин на 1 г белка	244,6 ± 18,3	120,3 ± 19,8*	138 ± 17,8**
Сульфгидрильные группы, мкг на 1 мг ткани	19,4 ± 0,09	8,2 ± 0,44*	12,5 ± 0,68**

Таблица 2

Влияние комплекса оксиметилурацил + натрия сукцинат на биохимические показатели крови крыс, ( $M \pm m$ ).

Показатель	Группы крыс		
	I	II	III
УрН, нМоль/г*л	0,89 ± 0,03	54,9 ± 3,5*	32,6 ± 7,2**
АлАТ, мМоль/г*л	3,3 ± 0,18	9,45 ± 0,45*	4,0 ± 0,16**
АсАТ, мМоль/г*л	10,7 ± 0,14	25,7 ± 0,43*	13,2 ± 0,66**
ЩФ, мМоль/г*л	15,1 ± 0,40	28,5 ± 0,94*	17,8 ± 0,91**
Билирубин, мкМоль/л	2,90 ± 0,66	19,2 ± 8,8*	7,3 ± 2,9**
Общий белок, г/л	65,4 ± 2,9	59,5 ± 3,7*	64,3 ± 5,2**
Холестерин, мМоль/л	2,9 ± 0,29	4,3 ± 0,33*	2,3 ± 0,21**
Триглицериды, мМоль/л	0,23 ± 0,97	1,9 ± 0,12*	0,18 ± 0,09**

Примечание: здесь и в табл. 1 \* – различие достоверно ( $P < 0,05$ ) по сравнению с группой I; \*\* – различие достоверно ( $P < 0,05$ ) по сравнению с группой II.

### Заключение

Гепатопротективное действие препарата оказывает на метаболическом уровне. Метаболический эффект проявляется в уменьшении эндогенной интоксикации, интенсивности липопероксидации, снижении цитолиза и холестерина.

Антиоксидантные свойства препарата подтверждаются благоприятным влиянием на активность каталазы, супероксиддисмутазы, уровень первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых и триеновых конъюгатов). Полученные данные позволяют отнести комплекс оксиметилурацил + натрия сукцинат к группе сукцинатсодержащих гепатотропных средств, перспективных для дальнейшего доклинического изучения.

### Список литературы

1. Буробин В.А. Определение активности уруканиназы в сыворотке крови и ткани печени. Микрометод / В.А. Буробин, Н.В. Лихачева, Г.Е. Абгафорова // Лабораторное дело. – 1978. – № 11. – С. 650–653.
2. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский,

И.А. Долгушин, О.Л. Колесников, В.А. Цейликман. – Челябинск, 2000. – 165 с.

3. Гаврилов В.Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилов, Н.Ф. Хмара // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60–64.

4. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Н. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № . – С. 16–18.

5. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск, 1976. – 312 с.

6. Майстренко В.Н. Эколого-аналитический мониторинг стойких органических загрязнителей / В.Н. Майстренко, Н.А. Клоев. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004 – 323 с.

7. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Полихлорированные бифенилы и новые модели патологии печени // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 1 (65). – С. 255–259.

8. Перекисное окисление липидов и гепаторенальные повреждения у крыс при воздействии стойких загрязнителей / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, Д.М. Галимов и др. // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10. – С. 137–139.

9. Рубина Х.М. Количественное определение SH-групп в цельной и депротенизированной крови спектрофотометрическим методом / Х.М. Рубина, Л.А. Романчук // Вопр. мед. химии. – 1961. – № 7(6). – С. 652–655.

10. Способ моделирования цирроза печени / В.А. Мышкин [и др.] // Патент РФ на изобретение № 2197018 по заявке 2000103880 от 20.01.2003 г.

11. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод опреде-

ления ее в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–680.

12. Юсфин Ю.С., Леонтьев Л.И., Черноусов П.Н. Промышленность и окружающая среда. – М.: Академкнига, 2002. – 469 с.

### References

1. Burobin V.A. Opredelenie aktivnosti urokaninazy v syvorotke krovi i tkani pecheni. Mikrometod / V.A. Burobin, N.V. Lihacheva, G.E. Abgaforova // Laboratornoe delo, 1978. no. 11. pp. 650–653.

2. Volchegorskij I.A., Dolgushin I.A., Kolesnikov O.L., Cejlikman V.A. Jeksperimental'noe modelirovanie i laboratornaja ocenka adaptivnyh reakcij organizma. Cheljabinsk, 2000. 165 p.

3. Gavrilov V.B. Izmerenie dienovyh konjugatov v plazme krovi po UF-pogloshheniju gep-tanovyh i izopropanol'nyh jekstrakt'ov / V.B. Gavrilov, A.R. Gavrilov, N.F. Hmara // Laboratornoe delo. 1988. no. 2. pp. 60–64.

4. Koroljuk M.A. Metod opredelenija aktivnosti katalazy / M.A. Koroljuk, L.I. Ivanova, I.N. Majorova // Laboratornoe delo. 1988. no. pp. 16–18.

5. Kolb V.G. Klinicheskaja biohimija / V.G. Kolb, V.S. Kamyshnikov. Minsk. 1976. 312 p.

6. Majstrenko V.N. Jekologo-analitcheskij monitoring stojkih organicheskikh zagraznitatelej / V.N. Majstrenko, N.A. Kljuev. M.: BINOM. Laboratorija znanij, 2004. 323 p.

7. Myshkin V.A., Bakirov A.B. Polihlorirovannye bifenily i novye modeli patologii pecheni // Bjulleten' VSNC SO RAMN. 2009. no. 1 (65). pp. 255–259.

8. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Galimov D.M. i dr. Perekinosnoe okislenie lipidov i gepa-torenal'nye povrezhdenija u krovi pri vozdejstvii stojkih zagraznitatelej // Fundamental'nye issledovanija. 2011. no. 10. pp. 137–139.

9. Rubina H.M. Kolichestvennoe opredelenie SH-grupp v cel'noj i deproteinizirovannoj krovi spektrofotometricheskim metodom / H.M. Rubina, L.A. Romanchuk // Vopr. med. himii. 1961: no. 7(6). pp. 652–655.

10. Sposob modelirovanija cirroza pecheni / V.A. Myshkin [i dr.] // Patent RF na izobretenie no. 2197018 po zajavke 2000103880 ot 20.01.2003.

11. Chevare S., Chaba I., Sekej J. Rol' superoksiddismutazy v okislitel'nyh processah kletki i metod opredelenija ee v biologicheskikh materialah. Lab. delo. 1985 no. 11. pp. 678–680.

12. Jusfin Ju.S., Leont'ev L.I., Chernousov P.N. Promyshlennost' i okruzhajushhaja sreda. M.: Akademkniga, 2002. 469 p.

### Рецензенты:

Миннебаев М.М., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии Казанского государственного медицинского университета, г. Казань;

Фролов Б.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии, ОрГМА, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 01.07.2013.