



Тимашева Г.В.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}, Мухаммадиева Г.Ф.¹, Смолянкин Д.А.¹,
Хуснутдинова Н.Ю.¹, Каримов Д.Д.¹

Оценка эффективности применения гепатопротектора при остром повреждении печени различными токсикантами в эксперименте

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Уфа, Россия

Введение. Острые поражения печени этанолом и его суррогатами, а также химическими веществами остаются актуальной проблемой. Поэтому исследование действия гепатопротектора при остром повреждении печени различными токсикантами в эксперименте является актуальным.

Цель исследования – экспериментальная оценка применения адеметионина на ранних сроках токсического воздействия тетрахлорметана и этанола.

Материалы и методы. Изучено лечебное действие препарата «Гептор» при острой интоксикации тетрахлорметаном (подкожное введение в дозе 2 г/кг) и этанолом (пероральное введение в дозе 4 г/кг массы тела). Проведены исследования метаболических процессов в печени по биохимическим показателям сыворотки крови крыс.

Результаты. Результаты исследований показали, что после введения «Гептора» на фоне воздействия обоих токсикантов наблюдалась нормализация метаболических процессов. Действие адеметионина при интоксикации тетрахлорметаном имело положительный эффект уже через 24 ч введения, сохраняющийся и через 72 ч эксперимента. Данные положения основывались на полученных результатах: выявлено восстановление активности маркерных ферментов гепатоцитов (АсАТ, АЛАТ, ЛДГ), концентрации мочевой кислоты и холестерина, показателей белкового обмена. Введение адеметионина после интоксикации этанолом способствовало восстановлению функции гепатоцитов, что привело к нормализации показателей белкового обмена. Препарат купировал гиперферментемию, что подтвердило его мембранозащитные свойства.

Заключение. «Гептор» оказывает регенерирующее, детоксикационное и мембранопротекторное действие при острых поражениях печени тетрахлорметаном и этанолом. Полученные данные подтверждают универсальность данного препарата, основанную на возможности использования различных механизмов лечебного действия, что позволяет рекомендовать адеметионин в качестве гепатопротектора для предотвращения ранних поражений печени при воздействии высоких доз различных по природе токсикантов.

Ключевые слова: острое токсическое поражение печени; тетрахлорметан; этанол; гепатопротекторное действие; адеметионин

Для цитирования: Тимашева Г.В., Бакиров А.Б., Мухаммадиева Г.Ф., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.Д. Оценка эффективности применения гепатопротектора при остром повреждении печени различными токсикантами в эксперименте. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(11): 1292-1297. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1292-1297>

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

Участие авторов: Тимашева Г.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование; Бакиров А.Б. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Мухаммадиева Г.Ф. – сбор данных литературы, редактирование статьи; Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.Д. – сбор материала и обработка данных. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» на 2016–2020 гг. по теме 3.5 Рег. № НИОКТР АААА-А16-116022610045-4 Рег. № ИКРБС.

Заключение биоэтической комиссии: исследование одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Поступила: 25.05.2021 / Принята к печати: 28.09.2021 / Опубликовано: 30.11.2021

Gulnara V. Timasheva¹, Ahat B. Bakirov^{1,2}, Guzel F. Mukhammadieva¹, Denis A. Smolyankin¹,
Nadezhda Yu. Khusnutdinova¹, Denis D. Karimov¹

Evaluation of the effectiveness of the use of hepatoprotector in acute liver damage by various toxicants in the experiment

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

²Bashkirian State Medical University, Ufa, 450008, Russian Federation

Introduction. Acute liver damage with ethanol and its surrogates and chemicals remains an urgent problem. Therefore, studies of the use of hepatoprotector in acute liver damage by various toxicants in the experiment are relevant.

The purpose of this study is an experimental evaluation of the use of ademetionine in the early stages of the toxic effects of carbon tetrachloride and ethanol.

Materials and methods. The therapeutic effect of the drug “Heptor” in acute intoxication with carbon tetrachloride (subcutaneous administration at a dose of 2 g/kg) and ethanol (oral administration at a dose of 4 g/kg weight) was studied. Studies of metabolic processes in the liver were carried out based on biochemical parameters of rat blood serum.

Results. The studies showed that normalization of metabolic processes was observed after introducing “Heptor” against the background of exposure to both toxicants. The therapeutic effect of ademetionine in the case of carbon tetrachloride intoxication had a positive impact after 24 hours of administration and persisted after 72 hours of the experiment. These provisions were based on the results obtained: the restoration of the activity of marker enzymes of hepatocytes (AsAT, ALAT, LDH), the concentration of uric acid and cholesterol, and the indicators of protein metabolism were revealed. The introduction of ademetionine after ethanol

intoxication helped restore the function of hepatocytes, which led to the normalization of protein metabolism. The drug stopped hyperenzymemia, which confirmed its membrane-protective properties.

Conclusion. “Hepator” has a regenerating, detoxifying and membrane-protective effect in acute liver lesions with carbon tetrachloride and ethanol. The obtained data confirm the universality of this drug, based on the possibility of using various mechanisms of therapeutic action, which allows us to recommend ademetonine as a hepatoprotector to prevent early liver damage when exposed to high doses of multiple toxicants.

Keywords: acute toxic liver damage; carbon tetrachloride; methanol; hepatoprotective effect; ademetonine

For citation: Timasheva G.V., Bakirov A.B., Mukhammadieva G.F., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.D. Evaluation of the effectiveness of using hepatoprotector in acute liver damage by various toxicants in an experiment. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(11): 1292–1297. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1292-1297> (In Russ.)

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

Information about the authors:

Timasheva G.V., <https://orcid.org/0000-0003-2435-6939> Bakirov A.B., <https://orcid.org/0000-0003-3510-2595>
Mukhammadieva G.F., <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787> Smolinkin D.A., <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>
Khusnutdinova N.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180> Karimov D.D., <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>

Contribution: Timasheva G.V. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing text, editing; Bakirov A.B. – concept and design of the study, editing; Mukhammadieva G.F. – collection of literature data, editing; Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.D. – collection and processing of the material. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conclusion of the bioethical commission: the study was approved by the bioethical commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, carried out according to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS N 123), the directive of the European Parliament and the Council of the European Union 2010/63/EU of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The work was carried out within the framework of the industry research program of Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing (Rospotrebnadzor) “Hygienic scientific justification for minimizing risks to the health of the population of Russia” for 2016–2020 on the topic 3.5 Reg. N R & D AAAA16-116022610045-4 Reg. N ICRBS.

Received: May 25, 2021 / Accepted: September 28, 2021 / Published: November 30, 2021

Введение

Несмотря на довольно значительное количество работ, посвящённых терапевтическим эффектам адеметионина, исследование гепатопротекторного действия препарата при остром поражении печени различными токсикантами остаётся актуальной проблемой. Необходимость дальнейших исследований обусловлена тем, что одно из ведущих мест по числу острых отравлений в нашей стране занимают интоксикации этанолом и его суррогатами, уровень смертельных случаев от отравлений, по данным 2019 года, продолжает расти [1]. При алкогольной интоксикации происходят глубокие и необратимые поражения печени. Печень обеспечивает энергетические и пластические потребности организма, в клетках органа осуществляется метаболизм токсических веществ. При поражении алкоголем развиваются гипоксические явления в клетках печени, вследствие чего происходят нарушения биоэнергетических механизмов, проявляющиеся в ряде клинко-биохимических синдромов: гипопротеинемии, дислипидемии, дисферментемии. Токсические эффекты этанола могут проявляться в мембранотропном действии, нарушении синтетических процессов [2–6], что, безусловно, требует фармакологической коррекции [6, 7].

Как известно, причиной острых отравлений является воздействие высоких концентраций химических веществ, одним из выраженных гепатотоксикантов среди которых признан тетрахлорметан, применяемый в промышленности в качестве растворителя жиров, смол, каучука, при получении фреонов и др. В то же время данное вещество часто используется в экспериментальной токсикологии при моделировании повреждения печени [8–10]. Как известно, при повреждении печени различными токсическими веществами происходит усиление свободно-радикального окисления, приводящее к повреждению мембран гепатоцитов с развитием цитолиза, расщепляемое многими авторами как мембраноповреждающий эффект воздействия токсикантов на клетки печени [11–13].

Поэтому при лечении поражений печени токсической природы наиболее целесообразным является применение препаратов, обладающих детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными свойствами. К данным препаратам относится «Гептор», или адеметионин (международное непатентованное название) [14–16]. Активным ингредиентом адеметионина является S-аденозил-L-метионин,

который участвует в трёх важных метаболических процессах: трансметилировании, транссульфурации и аминопропилировании [17]. Адеметионин повышает уровень глутатиона, что обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации. Препарат нормализует синтез фосфолипидов, что способствует стабилизации клеточных мембран [18]. Следует подчеркнуть, что выраженный гепатопротекторный эффект адеметионина был установлен при длительных сроках экспериментального поражения печени различными токсикантами.

Цель исследования – экспериментальная оценка применения адеметионина на ранних сроках токсического воздействия тетрахлорметана и этанола.

Материалы и методы

Исследования проведены на 70 белых аутбредных крысах-самцах с массой тела 180–220 г. Все опыты проводились согласно принципам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Strasbourg, 1986) [19].

Дизайн исследования и схема эксперимента были описаны нами ранее [20]. Первый токсикант – тетрахлорметан (ТХМ), который вводили подкожно в виде масляного раствора в дозе 2 г/кг. Второй токсикант – этанол – животные получали перорально в дозе 4 г/кг массы. Для лечения использовали адеметионин («Гептор», производитель ОАО «Верофарм», Россия) в дозе 50 мг/кг. Отрицательным контролем служила 1-я группа, во 2-й группе А и Б (положительный контроль), животным вводили ТХМ: декапитацию крыс подгруппы А проводили через 24 ч, подгруппы Б – через 72 ч. 3-я А группа и 3-я Б получали ТХМ и «Гептор». Во второй серии экспериментов: 4-я группа – отрицательный контроль по этанолу, группам 5-й А (обследование через 24 ч) и 5-й Б (обследование через 72 ч) вводили этанол (положительный контроль), 6-й А и 6-й Б группам – этанол + «Гептор». В каждой группе подгруппа А получала препарат дважды: через 1 и 24 ч после токсиканта, подгруппа Б – 4 раза: через 1; 24; 48; 72 ч после токсиканта. Через 1 ч после последнего введения препарата животных декапитировали, собирали кровь и получали сыворотку.

Выполнены биохимические анализы по определению активности ферментов (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза); показателей антиоксидантной

Уровень биохимических показателей в сыворотке крови крыс после коррекции препаратом «Гептор» на разных сроках воздействия тетрахлолорметана

The level of biochemical indices in the blood serum of rats after correction with the drug «Heptor» at different periods of exposure to carbon tetrachloride

Показатель Indices	Группа животных / Animal groups				
	2А	3А	2Б	3Б	1
	Тетрахлорметан 24 ч Carbon tetrachloride 24 h	Тетрахлорметан + «Гептор» 24 ч Carbon tetrachloride + «Heptor» 24 h	Тетрахлорметан 72 ч Carbon tetrachloride 72 h	Тетрахлорметан + «Гептор» 72 ч Carbon tetrachloride + «Heptor» 72 h	Контроль Control
АсАТ, Е/л (AsAT, U/L)	263.0 ± 25.9*	222.9 ± 15.02	242.2 ± 17.6*	239. ± 9.4	173.7 ± 4.4
АлАТ, Е/л (AlAT, U/L)	106.1 ± 9.4*	56.1 ± 2.2**	109.7 ± 16.1*	72.33 ± 4,5**	52.6 ± 2.0
ЛДГ, Е/л (LDH, U/L)	2184.6 ± 279.6	2349.4 ± 148.3	1594.9 ± 34.5*	1349.8 ± 75.5	2162.4 ± 100.7
Щелочная фосфатаза, Е/л Alkaline phosphatase, U/L	480.1 ± 37.9	355.1 ± 26.2	395.4 ± 35.0*	375.6 ± 30.3	308.8 ± 15.9
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	1.34 ± 0.14*	1.74 ± 0.14**	1.46 ± 0.02*	1.6 ± 0.06**	2.19 ± 0.12
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0.73 ± 0.05	0.56 ± 0.06**	0.78 ± 0.07	0.69 ± 0.06	0.88 ± 0.06
Мочевая кислота, ммоль/л Uric acid, mmol/L	175.9 ± 20.2*	132.9 ± 4.3**	173.6 ± 3.3*	135.4 ± 13.2**	123.9 ± 3.3
Общий белок, г/л Total Protein, g/L	67.1 ± 1.6*	67.1 ± 2.0	70.4 ± 1,7	67,4 ± 2,54	70,7 ± 0,75
Альбумины, % Albumin, %	38.6 ± 0.7*	40.5 ± 1.83	37.0 ± 0.35*	36.09 ± 1.5	45.2 ± 0.5
α ₁ -глобулин, % α ₁ -globulin, %	16.9 ± 0.74*	16.17 ± 1.33	19.7 ± 0.31*	20.05 ± 0.43	14.23 ± 0.82
α ₂ -глобулин, % α ₂ -globulin, %	9.0 ± 0.36	10.37 ± 0.48**	11.52 ± 0.48*	9.65 ± 0.05**	8.89 ± 0.44
β-глобулин, % β-globulin, %	18.6 ± 1.04	20.17 ± 0.87	19.8 ± 0.36*	19.1 ± 0.41	16.8 ± 0.36
γ-глобулин, % γ-globulin, %	16.9 ± 1.5	12.8 ± 1.0**	12.16 ± 0.8*	12.2 ± 0.29	14.5 ± 0.58
Альбумин/глобулин Albumin/globulin	0.63 ± 0.02*	0.69 ± 0.05	0.59 ± 0.011*	0.57 ± 0.03	0.83 ± 0.05

Примечание. Статистически значимая разница, $p < 0,05$: * – между животными групп 1А и 2А; 1А и 2Б; ** – между животными групп 2А и 3А; 2Б и 3Б.

Note. Statistically significant difference, $p < 0.05$: * – between animals of groups 1A and 2A; 1A and 2B; ** – between animals of groups 2A and 3A, 2B and 3B.

системы (мочевая кислота), белкового (общий белок, белковые фракции) и липидного (холестерин и триглицериды) обменов с применением тест-наборов ООО «Вектор-Бест» [21].

Результаты рассчитаны с использованием программы IBM SPSS Statistics 21 (IBM, США). Сравнение выборок проводили согласно критериям Стьюдента, Манна – Уитни. Статистически значимыми различия считались при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из таблицы, при сравнении группы 3А (ТХМ + «Гептор» 24 ч) с группой 2А (ТХМ 24 ч) были отмечены изменения биохимических процессов. Корректирующее влияние адеметионина привело к снижению активности АлАТ на 47,1% ($p < 0,01$), АсАТ на 15,2%, щелочной фосфатазы на 26% по сравнению с группой положительного контроля, что характеризует защитный эффект адеметионина. Было отмечено статистически значимое снижение уровня мочевой кислоты, повышение содержания холестерина ($p < 0,001$), определялась нормализация фракции альбуминов по сравнению с животными из группы положительного контроля, что характеризует восстановление оксидативного баланса и улучшение обменных процессов.

Во второй серии экспериментов у животных группы 3Б после лечебного введения «Гептора» 4 раза (через 1; 24; 48

и 72 ч) на фоне воздействия ТХМ выявлена тенденция нормализации активности ферментов, концентрации холестерина и мочевой кислоты ($p < 0,05$), уровня α₂-глобулиновой фракции белков, при этом значений в группе контроля не достигнуто (1-я группа) (таблица). Результаты подтверждают, что введение адеметионина оказывает стабилизирующее действие на мембраны клеток, тем самым снижает процессы цитолиза клеток, а также способствует восстановлению печёночного метаболизма.

Результаты другого эксперимента показали, что при интоксикации этанолом происходило нарушение метаболических процессов, а именно, изменения уровня общего белка, холестерина, триглицеридов, активности лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови подопытных крыс в зависимости от времени, прошедшего после введения этанола. Через 24 ч после введения этанола было выявлено понижение уровня общего белка на 19,4% ($p = 0,001$), через 72 ч данная тенденция сохранялась (рис. 1). Одновременно определялось нарушение альбумино-глобулиновых отношений – уменьшение фракции альбуминов и повышение α₁-фракции, что указывало на понижение синтетической функции клеток печени, а также определило острые воспалительные процессы в организме.

Лечебно-профилактическое применение «Гептора» как при 2-разовом, так и при 4-разовом введении способствовало восстановлению функции гепатоцитов, а именно

Original article

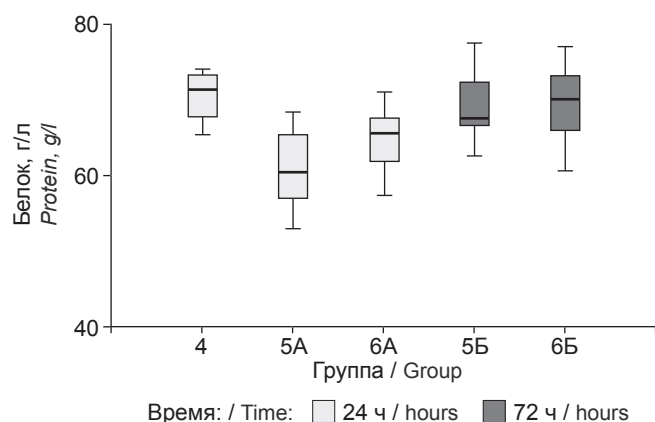


Рис. 1. Изменения содержания белка в сыворотке крови крыс на разных сроках лечения «Гептором» при воздействии этанолом. Группы животных: 4 – контрольная группа; 5А, 5Б – группы животных с воздействием этанола; 6А, 6Б – группы животных с лечением «Гептором» после воздействия этанола.

Fig. 1. Changes in the protein content in the blood serum of rats at different periods of treatment with «Heptor» when exposed to ethanol. Groups of animals: 4 – control group, 5A, 5B – groups of animals with ethanol exposure, 6A, 6B – groups of animals with Heptor treatment after ethanol exposure.

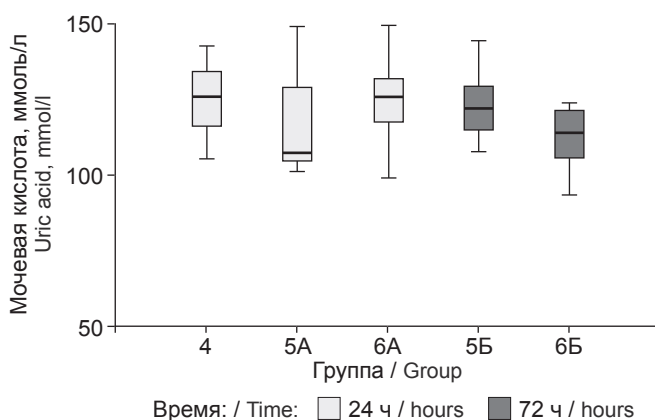


Рис. 2. Изменения содержания мочевой кислоты в сыворотке крови крыс на разных сроках лечения «Гептором» при воздействии этанолом. Группы животных: 4 – контрольная группа; 5А, 5Б – группы животных с воздействием этанола; 6А, 6Б – группы животных с лечением «Гептором» после воздействия этанола.

Fig. 2. Changes in the content of uric acid in the blood serum of rats exposed to ethanol at different periods of treatment with «Heptor». Groups of animals: 4 – control group, 5A, 5B – groups of animals with ethanol exposure, 6A, 6B – groups of animals with Heptor treatment after ethanol exposure.

наблюдалась нормализация некоторых показателей белкового обмена: повышение уровня общего белка и снижение α_1 -фракции глобулинов, статистически значимое различие с группой положительного контроля определялось при 4-разовом введении ($p < 0,05$). Следует отметить стабилизацию показателей антиоксидантной системы – восстановление концентрации мочевой кислоты, при этом лечебный эффект был выраженным уже через 24 ч влияния препарата (рис. 2).

Одновременно установлена фармакологическая коррекция активности ферментов. При исследовании ЛДГ отмечено снижение активности фермента у животных с коррекцией «Гептором» через 24 ч до значений $1694,1 \pm 81,4$ Ед/л по сравнению с крысами группы с интоксикацией этанолом, у которых активность ЛДГ определялась на уровне $2380,6 \pm 192,3$ Ед/л (рис. 3). Через 72 ч динамика нормализа-

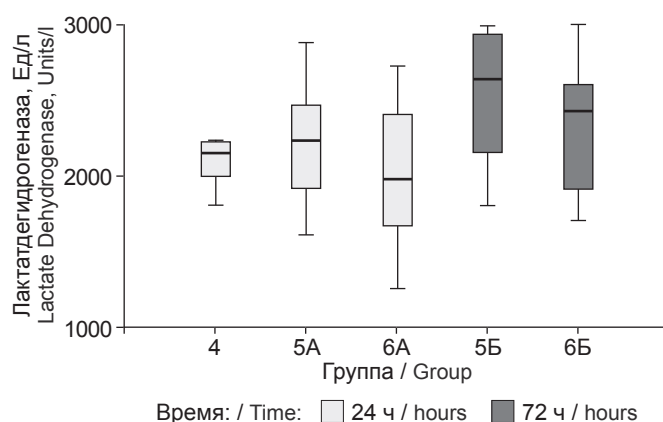


Рис. 3. Изменения активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови крыс на разных сроках лечения «Гептором» при воздействии этанолом.

По оси абсцисс – группы животных: 4 – контрольная группа; 5А, 5Б – группы животных с воздействием этанола; 6А, 6Б – группы животных с лечением «Гептором» после воздействия этанола.

Fig. 3. Changes in the activity of lactate dehydrogenase in the blood serum of rats at different periods of treatment with «Heptor» when exposed to ethanol. Groups of animals: 4 – control group, 5A, 5B – groups of animals with ethanol exposure, 6A, 6B – groups of animals with Heptor treatment after ethanol exposure.

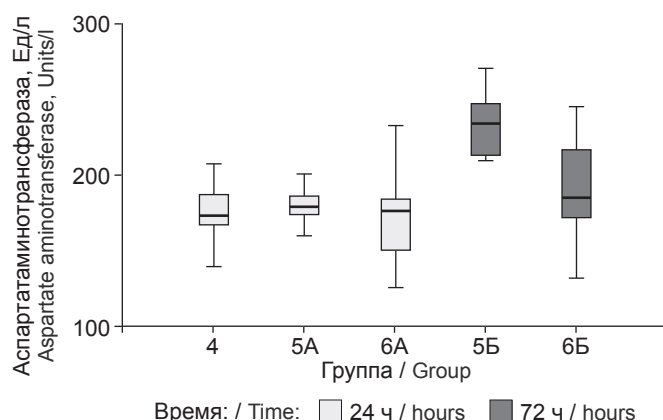


Рис. 4. Изменения активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови крыс на разных сроках лечения «Гептором» при воздействии этанолом.

Группы животных: 4 – контрольная группа; 5А, 5Б – группы животных с воздействием этанола; 6А, 6Б – группы животных с лечением «Гептором» после воздействия этанола. По оси ординат активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови крыс в Ед/л.

Fig. 4. Changes in aspartate aminotransferase activity in the blood serum of rats at different periods of treatment with «Heptor» when exposed to ethanol. On the abscissas axis – groups of animals: 4 – control group, 5A, 5B – groups of animals with ethanol exposure, 6A, 6B – groups of animals with Heptor treatment after ethanol exposure.

ции была сохранена: активность ЛДГ в группе 6Б составляла $1829,6 \pm 84,04$ Ед/л по сравнению с животными группы 5Б ($2204,4 \pm 173,6$ Ед/л).

Исследование активности маркерных ферментов повреждения мембраны гепатоцитов – аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы – выявило более значимый эффект после 4-разового лечебного действия «Гептора» (через 1; 24; 48 и 72 ч). Установлено статистически значимое снижение активности АсАТ до $144,1 \pm 4,62$ Ед/л ($p < 0,05$) по сравнению с группой животных 5Б, получавших высокие дозы этанола $162,4 \pm 9,8$ Ед/л, что представлено на рис. 4. Аналогично отмечено снижение активности АлАТ до уровня $27,03 \pm 2,55$ Ед/л у крыс после лечения по сравнению

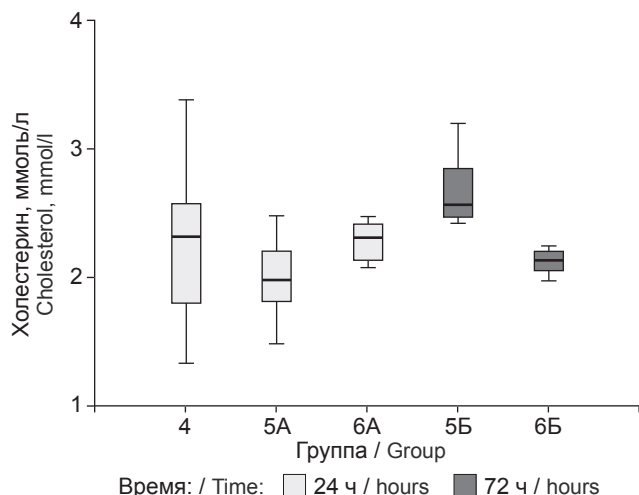


Рис. 5. Изменения содержания холестерина в сыворотке крови крыс на разных сроках лечения «Гептором» при воздействии этанолом. Группы животных: «4» – контрольная группа; «5А», «5В» – группы животных с воздействием этанола; «6А», «6В» – группы животных с лечением «Гептором» после воздействия этанола.

Fig. 5. Changes in the cholesterol content in the blood serum of rats at different periods of treatment with «Heptor» when exposed to ethanol. Groups of animals: «4» – control group, «5A, 5B» – groups of animals with ethanol exposure, «6A, 6B» – groups of animals with Heptor treatment after ethanol exposure.

с группой затравленных этанолом $47,56 \pm 2,00$ Ед/л ($p < 0,05$). «Гептор» уже на ранних сроках купирует гиперферментемию, что свидетельствует о мембранопротекторном действии препарата.

Как известно, печень является основным органом, осуществляющим метаболизм липидов в организме, следовательно, любой патологический процесс, ведущий к нарушению функции печени, сказывается на обмене липидов. После токсического воздействия этанола отмечалось нарушение обмена липидов, что представлено на рис. 5. Показано, что концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови экспериментальных животных значительно повышались через 72 ч эксперимента по сравнению с группой контрольных животных. После коррекции «Гептором» уровни исследуемых показателей приближались к таковым в контрольной группе.

Обсуждение

Острые поражения печени различными токсикантами остаются актуальной проблемой. Интоксикации этанолом и его суррогатами, вызывающие глубокие и необратимые по-

ражения печени, занимают одно из ведущих мест по числу острых отравлений в нашей стране, по данным 2019 года [1]. Одними из выраженных гепатотоксикантов также являются химические вещества, в частности тетрахлорметан, применяемый в промышленности [9, 12, 13]. Поэтому проведено исследование эффективности применения препарата «Гептор» на ранних сроках воздействия тетрахлорметаном и этанолом.

Как показали результаты эксперимента, токсическое влияние как тетрахлорметана, так и этанола через 24 и 72 ч приводит к нарушениям метаболических процессов в печени с выраженными синдромами цитолиза клеток, дисбаланса белкового и липидного обменов, с признаками окислительного стресса.

Лечебное действие адеметионина при интоксикации ТХМ имело положительный эффект уже через 24 ч введения, сохраняющийся и через 72 ч эксперимента. Данные положения основывались на полученных результатах: выявлено восстановление активности маркерных ферментов гепатоцитов (АсАТ, АлАТ, ЛДГ), концентрации мочевой кислоты и холестерина, показателей белкового обмена. Механизм корректирующего действия, вероятно, обусловлен тем, что адеметионин является предшественником глутатиона, обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации, что отражено в ряде ранних исследований [15, 16]. Одновременно адеметионин служит донором метильных групп для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, тем самым осуществляет мембранопротекторные функции при лечении.

При воздействии токсических доз этанола также установлено положительное влияние «Гептора». Введение адеметионина способствовало восстановлению функции гепатоцитов, что привело к нормализации показателей белкового обмена. Механизм фармакологической коррекции, вероятно, обусловлен тем, что под влиянием препарата повышается содержание аминокислот глутамин и цистеин [3, 16, 17]. Одновременно «Гептор» купирует гиперферментемию, что подтверждает мембранозащитные свойства препарата при интоксикации этанолом.

Заключение

Результаты экспериментальных исследований позволили установить, что «Гептор» оказывает регенерирующее, детоксикационное и мембранопротекторное действие при острых поражениях печени тетрахлорметаном и этанолом. Полученные данные подтверждают универсальность данного препарата, основанную на возможности использования различных механизмов лечебного действия при детоксикации различных по природе веществ. Данные выводы позволяют рекомендовать адеметионин в качестве гепатопротектора для предотвращения ранних поражений печени при воздействии высоких доз различных токсикантов.

Литература

(п.п. 4, 5, 12–15, 17, 18 см. References)

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году». М.: 2020.
2. Конопля А.И., Локтионов А.Л., Дудка В.В., Долгарева С.А. Хроническая интоксикация этанолом: метаболические изменения, коррекция нарушений. *Токсикологический вестник*. 2015; (5): 25–30.
3. Рослый И.М., Абрамов С.В., Агаронов В.Р., Иванов А.В., Шуляк Ю.А. Биохимия и алкоголизм (I): метаболические процессы при алкоголизме. *Вопросы наркологии*. 2004; (2): 70–7.
4. Климович В.В., Масловская А.А., Кузнецов О.И., Булат А.В. Показатели метаболического статуса печени крыс при хронической алкогольной интоксикации и применении гепатопротекторных препаратов. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2007; 18(2): 23–4.
5. Голофеевский В.Ю., Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Гребенюк А.А. Новая модель экспериментального цирроза печени для оценки гепатопротективной и антифибротической эффективности лекарственных препаратов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 146(10): 88–95.
6. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О. *Экспериментальная фармакокоррекция токсических поражений печени антиоксидантами*. Уфа: Принт-2; 2016.
7. Бакиров А.Б., Мышкин В.А., Репина Э.Ф. *Патогенез и экспериментальная коррекция окислительных и деструктивных проявлений окислительного стресса*. Уфа; 2015.
8. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. *Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс)*. Уфа: Мир печати; 2012.

Original article

11. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. *Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология*. 2002; (4): 21–5.
16. Zhang F., Gu J.X., Zou X.P., Zhuge Y.Z. Протективные эффекты S-аденозилметионина при экспериментальном фиброзе печени, индуцированном СС14 и этанолом. *Молекулярная биология*. 2016; 50(2): 284–90. <https://doi.org/10.7868/S0026898416020270>
19. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. (ETS N 123). Страсбург; 1986.
20. Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С. Экспериментальная оценка эффективности применения оксиметилурацила при остром токсическом поражении печени. *Медицина труда и экология человека*. 2020; (4): 79–86.
21. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*. М.: Медпресс-информ; 2009.

References

1. State Report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2019». Moscow; 2020. (in Russian)
2. Konoplya A.I., Loktionov A.L., Dudka V.V., Dolgareva S.A. Chronic intoxication with ethanol: metabolic changes, correction of disturbances. *Toxikologicheskii vestnik*. 2015; (5): 25–30. (in Russian)
3. Rosly I.M., Abramov C.B., Agaronov V.R., Ivanov A.B., Shulyak Yu.A. Biochemistry and alcoholism (I): metabolic processes in alcoholism. *Voprosy narkologii*. 2004; (2): 70–7. (in Russian)
4. Jung Y.C., Namkoong K. Alcohol: intoxication and poisoning – diagnosis and treatment. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 125: 115–21. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-62619-6.00007-0>
5. Chen X., Ying X., Sun W., Zhu H., Jiang X., Chen B. The therapeutic effect of fraxetin on ethanol-induced hepatic fibrosis by enhancing ethanol metabolism, inhibiting oxidative stress and modulating inflammatory mediators in rats. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 56: 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.027>
6. Klimovich V.V., Maslovskaya A.A., Kuznetsov O.I., Bulat A.V. Characteristics of metabolic state of the rat liver in chronic alcohol intoxication and the use of hepatoprotective mixtures. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2007; 18(2): 23–4. (in Russian)
7. Golofeevskiy V.Yu., Antushevich A.E., Antonov V.G., Grebenyuk A.A. New model of the experimental cirrhosis for estimation hepatoprotective and antifibrotic efficiency of drugs. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 146(10): 88–95. (in Russian)
8. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Karimov D.O. *Experimental Pharmacocorrection of Toxic Liver Damage with Antioxidants [Ekspierimental'naya farmakokorreksiya toksicheskikh porazheniy pecheni antioksidantami]*. Ufa: Print-2; 2016. (in Russian)
9. Bakirov A.B., Myshkin V.A., Repina E.F. *Pathogenesis and Experimental Correction of Oxidative and Destructive Manifestations of Oxidative Stress [Patogenez i eksperimental'naya korrektsiya oksislitel'nykh i destruktivnykh proyavleniy oksislitel'nogo stressa]*. Ufa; 2015. (in Russian)
10. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. *Correction of Lipid Peroxidation in Case of Damaging Effects (Hepatotropic Poisons, Hypoxia, Stress) [Korreksiya perekisnogo oksileniya lipidov pri povrezhdayushchikh vozdeystviyakh (gepatotropnyye yady, gipoksiya, stress)]*. Ufa: Mir pechati; 2012. (in Russian)
11. Bueverov A.O. Oxidative stress and its role in liver damage. *Gastroenterologiya, gepatologiya, koloproktologiya*. 2002; (4): 21–5. (in Russian)
12. Yang C., Li L., Ma Z., Zhong Y., Pang W., Xiong M. Hepatoprotective effect of methyl ferulic acid against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(3): 2228–38. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5678>
13. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(25): 8082–91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8082>
14. Dai Y., Cederbaum A.I. Cytotoxicity of acetaminophen in human cytochrome P4502E1-transfected HepG2 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 273: 1497–505.
15. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Inter.* 2011; 31(10): 1432–48. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02604.x>
16. Zhang F., Gu J.X., Zou X.P., Zhuge Y.Z. Protective effects of S-adenosylmethionine against CCl4 - and ethanol-induced experimental hepatic fibrosis. *Mol. Biol. (Mosk)*. 2016; 50(2): 284–90. <https://doi.org/10.7868/s0026898416020270>
17. Fernandez-Checa J.C., Colell A., Garcia-Ruiz C. S-Adenosyl-L-methionine and mitochondrial reduced glutathione depletion in alcoholic liver disease. *Alcohol*. 2002; 27(3): 179–83. [https://doi.org/10.1016/s0741-8329\(02\)00229-x](https://doi.org/10.1016/s0741-8329(02)00229-x)
18. Joseph J.A., Shukitt-Hale B., McEwen J., Rabin B. Magnesium activation of GTP hydrolysis or incubation in S-adenosyl-L-methionine reverses iron-56-particle-induced decrements in oxotremorine enhancement of K⁺-evoked striatal release of dopamine. *Radiat. Res.* 1999; 152: 637–41.
19. Council of Europe. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Strasbourg; 1986.
20. Timasheva G.V., Repina E.F., Karimov D.O., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Baygil'din S.S. Experimental evaluation of the effectiveness of the use of oxymethyluracil in acute toxic liver damage. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2020; (4): 79–86. (in Russian)
21. Kamyshnikov 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)