

# ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА РАННИХ СРОКАХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

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

ФБУН «Уфимский НИИ медицины  
труда и экологии человека»,  
450106, г. Уфа, Российская  
Федерация

**Резюме.** В работе представлены результаты исследований метаболических изменений в организме экспериментальных животных при остром поражении тетрахлорметаном и коррекции повреждений с использованием соединений, обладающих гепатопротекторными свойствами: оксиметилурацила, адеметионина и этилметилгидроксипиридина сукцината. Выявлено, что оксиметилурацил проявляет гепатопротекторные свойства на самых ранних этапах острого токсического поражения печени химическими токсикантами: обладает мембраностабилизирующими свойствами, нормализует уровни показателей антиоксидантной системы, тем самым, восстанавливает оксидантно-антиоксидантное равновесие в гепатоцитах. Установлены более выраженные гепатопротекторные свойства оксиметилурацила на ранних этапах лечения по сравнению с адеметионином и этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Полученные результаты имеют важное значение в плане перспективного использования ОМУ для купирования гепатотоксического эффектов при острых воздействиях гепатотропных химических веществ в условиях экологических и промышленных отравлений.

**Ключевые слова:** острое токсическое поражение печени, тетрахлорметан, печень, оксиметилурацил, гепатопротекторы, метаболические изменения.

Цит.: Г.В. Тимашева, Э.Ф. Репина, Д.О. Каримов, Н.Ю. Хуснутдинова, Г.Ф. Мухаммадиева, А.Б. Бакиров, Д.А. Смолянкин, С.С. Байгильдин. Особенности метаболических изменений у экспериментальных животных на ранних сроках фармакологической коррекции токсических поражений печени. Токсикологический вестник. 2020; 1: 13-19.

**Введение.** В настоящее время остается весьма актуальной проблема острых отравлений химическими веществами на производстве, при интоксикации которых ведущим синдромом является поражение печени. Высокая чувствительность органа к химическим соединениям определяется тем, что это первый орган, стоящий на пути ксенобиотика, резорбировавшегося в организм.

А также, это основной орган, ответственный за метаболизм токсикантов. Практически при любом поражении печени токсико-химической этиологии имеют место метаболические нарушения и повреждение, одним из первых звеньев в цепочке токсогенеза является мембраноповреждающий эффект [1,2,3,4], опосредованный в том числе активацией свободно-радикальных

**Тимашева Гульнара Вильевна (Timasheva Gulnara Vilevna)**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», [gulnara-vt@yandex.ru](mailto:gulnara-vt@yandex.ru)  
**Репина Эльвира Фаридовна (Repina Elvira Faridovna)**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», [e.f.repina@bk.ru](mailto:e.f.repina@bk.ru)  
**Каримов Денис Олегович (Karimov Denis Olegovich)**, кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», [karimovdo@gmail.com](mailto:karimovdo@gmail.com)  
**Хуснутдинова Надежда Юрьевна (Khusnutdinova Nadezhda Yurevna)**, научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», [h-n-yu@yandex.ru](mailto:h-n-yu@yandex.ru)  
**Мухаммадиева Гузель Фанисовна (Mukhammadieva Guzel Fanisovna)**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», [ufniimt@mail.ru](mailto:ufniimt@mail.ru)  
**Бакиров Ахат Бариевич (Bakirov Ahat Barievich)**, доктор медицинских наук, профессор, академик АН РБ, директор ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», [ufniimt@mail.ru](mailto:ufniimt@mail.ru)  
**Смолянкин Денис Анатольевич (Smolyankin Denis Anatolievich)**, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», [Smolyankin.denis@yandex.ru](mailto:Smolyankin.denis@yandex.ru)  
**Байгильдин Самат Сагадатович (Baigildin Samat Sagadatovich)**, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», [baigildin.samat@yandex.ru](mailto:baigildin.samat@yandex.ru).

процессов, а именно перекисным окислением липидов (ПОЛ) [5,6]. При развитии окислительного стресса при инициации ПОЛ изменяется соотношение прооксидант/оксидант, происходит прямое повреждающее действие ксенобиотиков на мембраны с развитием цитолиза на клеточном уровне, который расценивается как начальный механизм гипоксического и свободно-радикального некробиоза. Известно, что гепатопротекторное действие многих часто применяемых лекарственных средств, направлено на восстановление функций клеточных мембран и стабилизацию антиоксидантных свойств [5,7,8,9,10,11,12]. В настоящее время широко используются препараты адеметионин и этилметилгидроксипиридина сукцинат (международные непатентованные названия), обладающие гепатопротекторными, антиоксидантными, детоксикационными и мембранопротекторными свойствами [3, 13, 14, 15].

В работах Мышкина В.А. и соавторов [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22] установлены гепатопротекторные свойства пиримидиновых производных: оксиметилурацила (ОМУ) и его производных на моделях поражения печени дихлорэтаном, полихлорированными бифенилами в сочетании с этанолом, тетрахлорметаном (ТХМ) на крысах зрелого возраста и на более длительных сроках интоксикации. Защитный эффект ОМУ свидетельствует о неспецифическом характере изменений резистентности организма под влиянием этого препарата: установлена высокая активность ОМУ в качестве ингибитора процессов ПОЛ, способность усиливать репаративные процессы, что свидетельствует о мембранопротективных свойствах ОМУ. В связи с этим, очевидна целесообразность изучения корректирующего влияния ОМУ и других соединений с гепатопротекторными свойствами на ранних этапах токсического воздействия ТХМ.

*Цель работы:* исследовать изменения биохимических показателей крови у крыс при токсическом поражении печени тетрахлорметаном на ранних сроках корректирующего воздействия оксиметилурацила в сравнении с адеметионином и этилметилгидроксипиридина сукцинатом.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальные исследования выполнены на белых аутбредных крысах-самцах с массой 200-220 г. Животные получали сухой сбалансированный комбикорм «Чара» производства фирмы ООО «Мульти-Торг» (Россия) и воду в режиме неограниченного доступа. Крыс в количестве 70 голов методом случайной выборки разделили на группы и содержали в клетках по 7 особей при температуре воздуха  $21 \pm 1^\circ\text{C}$ . В качестве токсиканта использовали 50% раствор ТХМ, носителем и контрольным веществом (отрицательный контроль) являлось рафинированное оливковое масло.

Корректирующее воздействие проводили оксиметилурацилом (5-гидрокси-6-метилурацил), синтезированным в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН [16]. Препаратом сравнения служили лекарственные препараты адеметионин («Гептор», производитель ОАО «Верофарм», Россия) и этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол», производитель Фармософт, Россия). Дизайн исследования представлен в таблице 1: 1-ая группа – отрицательный контроль, 2-ая группа – получала только ТХМ (положительный контроль), 3-я группа – ТХМ + ОМУ, 4-я группа – ТХМ+ адеметионин, 5-ая группа – ТХМ+ этилметилгидроксипиридина сукцинат. Эвтаназию подгруппы А проводили через 25 часов, подгруппы Б – через 73 часа.

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

Для проведения биохимических исследований использовали сыворотку крови лабораторных животных. На фотометре лабораторном медицинском «Stat Fax 3300» (производство США, фирма «Awareness Technology») определяли биохимические показатели, отражающие метаболизм и функциональное состояние печени: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, показатели липидного обмена – содержание холестерина и триглицеридов, а также уровень общего белка, мочевой кислоты с использованием клинических тест-наборов и контрольных материалов производства ООО «Вектор-Бест». Для оценки белковосинтетической функции печени определялись альбумины и фракции глобулинов ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) методом электрофореза сыворотки крови [23].

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows». Расчет включал определение средних величин, стандартной ошибки, вероятность принятия нулевой гипотезы о совпадении распределений сравниваемых выборок определяли с использованием критерия Стьюдента. Различия признавали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Результаты биохимических исследований представлены в таблице 1. Уже через 25 часов после воздействия ТХМ были установлены статистически значимые различия между животными контрольной группы

(отрицательный контроль) и получавших ТХМ (положительный контроль) по среднегрупповым значениям 9 из 14 использованных нами биохимических показателей, а именно активности индикаторных ферментов – АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, в показателях, отражающих нарушение белкового обмена (общий белок, альбумин,  $\alpha_1$ -глобулин, отношения альбуминов к глобулинам) и общего метаболизма в клетках печени – холестерина, мочевой кислоты.

У крыс, отравленных ТХМ, определялось повышение активности АЛТ в 2,0 раза и АСТ в 52,0% раза по сравнению с животными группы отрицательного контроля ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о выраженности цитолитического синдрома при воздействии ТХМ, также активности щелочной фосфатазы на 55,2%, характеризующее развитие холеститатического синдрома. Выявлено статистически достоверное понижение содержания холестерина на 61,1% ( $p < 0,001$ ), альбуминов на 14,6% ( $p < 0,01$ ) и коэффициента отношения альбуминов к глобулинам на 24,1%

( $p < 0,01$ ) по сравнению с животными группы отрицательного контроля, что характеризовало нарушения печеночного метаболизма. Установлено повышение уровня мочевой кислоты в 1,4 раза через 24 часа воздействия ТХМ.

При биохимическом исследовании после корректирующего введение ОМУ, адеметионина и этилметилгидроксипиридина сукцината на фоне воздействия ТХМ получены следующие результаты (табл. 2). Введение крысам ОМУ в дозе 50 мг/кг массы тела дважды (через 1 и 24 часа) приводило к восстановлению биохимических показателей практически до уровня контрольной группы: активность АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы снижалась на 37,5; 32,0 и 26,0% ( $p < 0,01$ ), соответственно, по сравнению с положительным контролем (группа 2А). Определялись статистически достоверные понижение по сравнению с положительным контролем уровня мочевой кислоты на 27,3% и повышение некоторых показателей белкового обмена (процентное содержание альбуминов, соотношение альбуминов и гло-

Таблица 1

## Дизайн исследования

№ группы	Количество животных	Контрольное вещество, токсикант, подкожно, 2 г/кг	Лечебный препарат, путь введения	Доза препарата, мг/кг	Время введение препарата
1А	7	оливковое масло	-	эквивалентный объем	-
1Б	7	оливковое масло	-	эквивалентный объем	-
2А	7	ТХМ	-	2	-
2Б	7	ТХМ	-	2	-
3А	7	ТХМ	ОМУ, перорально	50	через 1, 24 часа после токсиканта
3Б	7	ТХМ	ОМУ, перорально	50	через 1, 24, 48, 72 часа после токсиканта
4А	7	ТХМ	адеметионин внутривенно	50	через 1, 24 часа после токсиканта
4Б	7	ТХМ	адеметионин внутривенно	50	через 1, 24, 48, 72 часа после токсиканта
5А	7	ТХМ	Этилметилгидроксипиридина сукцинат подкожно	50	через 1, 24 часа после токсиканта
5Б	7	ТХМ	Этилметилгидроксипиридина сукцинат подкожно	50	через 1, 24, 48, 72 часа после токсиканта

булинов). ОМУ уже на ранних сроках купирует гиперферментемию, что указывает на мембрано-стабилизирующий эффект, а также нормализует уровни показателей антиоксидантной системы.

Введение этой же дозы адеметионина и этилметилгидроксипиридина сукцината привело через 25 часов к нормализации активности только одного индикаторного фермента – АЛТ на 47,1 и 35,2 % соответственно, а также уровня холестерина и мочевой кислоты (табл. 2). Следовательно, ОМУ проявляет гепатопротекторные свойства на самых ранних этапах острого токсического поражения печени. Сопоставление гепатопротекторного действия ОМУ и адеметионина позволяет сделать заключение о том, что ОМУ не уступает препаратам сравнения в способности нормализовать биохимические показатели сыворотки крови крыс, а по показателям ферментативных маркеров имеет преимущество, так как нормали-

зует активность АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы ( $p < 0,05$ ).

Во второй серии экспериментов, в которой эвтаназию животных проводили через 73 часа, были получены изменения по 11 среднегрупповым значениям биохимических показателей между животными групп отрицательного контроля и после введения ТХМ (табл. 3). Определялось повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы на 39,4%, в 2,1 раза и 28%, соответственно, снижение уровня холестерина на 38,8%, повышение уровня мочевой кислоты на 40,0% ( $p < 0,01$ ) у животных после воздействия ТХМ. Зарегистрировано изменение альбумино-глобулиновых соотношений в сыворотке крови животных данной группы: снижение процентного уровня альбуминов и повышение фракции глобулинов ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , и  $\beta$ -глобулинов на 38,2%; 29,6% и 17,7 %, соответственно), изменения отношения альбуминов к глобулинам,

Таблица 2

**Изменения биохимических показателей у животных при воздействии тетрахлорметана и коррекции гепатопротекторами через 25 часов эксперимента**

Показатели	Группы животных				
	контроль	ТХМ	ТХМ + ОМУ	ТХМ + гептор	ТХМ + мексидол
	1А	2А	3А	4А	5А
АСТ, Е/л	173,7±4,4	263,0±25,9*	164,5 ±5,4**	222,9 ±15,02	225,5±7,3
АЛТ, Е/л	52,6±2,0	106,1±9,4*	72,2±4,1**	56,1±2,2**	68,8±3,8**
ЛДГ, Е/л	2162,4± ±100,7	2184,6± ±279,6	2155,5± ±145,4	2349,4± ±148,3	2159,0± ±231,5
Щелочная фосфатаза, Е/л	308,8±15,9	480,1±37,9*	358,0±13,5**	355,1±26,2	379,4±10,4
Холестерин, ммоль/л	2,19±0,12	1,34±0,14*	1,27±0,08	1,74±0,14**	1,79±0,15**
Триглицериды, ммоль/л	0,88±0,06	0,73±0,05	0,79±0,13	0,56±0,06**	0,77±0,07
Мочевая кислота, моль/л	123,9±3,3	175,9±20,2*	127,8±4,3**	132,9±4,3**	130,6±8,1**
Общий белок, г/л	70,7±0,75	67,1±1,6*	64,8±1,7	67,1±2,0	66,6±1,2
Альбумины, %	45,2±0,5	38,6±0,7*	41,0±0,67	40,5±1,83	37,8±0,32
$\alpha_1$ -глобулины, %	14,23±0,82	16,9±0,74*	16,8±0,8	16,17±1,33	17,1±0,65
$\alpha_2$ -глобулины, %	8,89±0,44	9,0±0,36	10,3±0,6	10,37±0,48**	8,9±0,8
$\beta$ -глобулины, %	16,8±0,36	18,6±1,04	20,8±0,4	20,17±0,87	20,3±0,1
$\gamma$ -глобулины, %	14,52±0,58	16,9±1,5	11,05±0,5**	12,8±1,0**	15, 9±0,6
Отношение альбумины/глобулины	0,83±0,05	0,63±0,02*	0,69±0,02**	0,69±0,05	0,61±0,01

Примечание: \*- статистически достоверная разница между животными групп 1-А и 2-А;  $p < 0,05$ ; \*\* - статистически достоверная разница между животными групп 2-А и 3-А, 4-А, 5-А;  $p < 0,001$ .

что характеризовало нарушение метаболизма в печени и наличие признаков острых воспалительных процессов.

После 4-кратного введения ОМУ в дозе 50 мг/кг к окончанию эксперимента были зарегистрированы статистически достоверные сдвиги в значениях 7 из 11 биохимических показателей: установлено снижение активности АЛТ на 28,4%, повышение уровня холестерина на 9,6% и снижение содержания мочевой кислоты на 30,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с положительным контролем (группа 2Б). Наблюдалось восстановление активности ЛДГ, содержания общего белка, процентного соотношения альбуминов и  $\alpha_1$ -глобулиной фракции сыворотки крови ( $p < 0,05$ ) практически до уровня таковых у животных группы отрицательного контроля. Лечебное действие адеметионина и этилметилгидроксипиридина сукцината после 4-кратного введения их

на фоне воздействия ТХМ приводило к восстановлению практически до уровня контрольной группы следующих биохимических показателей: активности АЛТ, уровня холестерина, мочевой кислоты сыворотки крови ( $p < 0,05$ ), при этом активность АСТ и щелочной фосфатазы оставались высокими.

Следует отметить, что после 4-кратного лечебного введения ОМУ установлено статистически достоверное улучшение в значениях биохимических показателей, характеризующих различные метаболические процессы печени: белковый, липидный обмены, в уровне индикаторных ферментов и показателях антиоксидантной активности, что свидетельствует о гепатозащитном действии оксиметилурацила на моделях поражения печени тетрахлорметаном и через 73 часа воздействия. По выраженности гепатопротекторное действие оксиметилурацила сопоставимо с лекарственны-

Таблица 3

### Изменения биохимических показателей у животных при воздействии тетрахлорметаном и лечении гепатопротекторами через 73 часа эксперимента

Показатели	Группы животных				
	контроль	ТХМ	ТХМ + ОМУ	ТХМ + гептор	ТХМ + мексидол
	1Б	2Б	3Б	4Б	5Б
АСТ, Е/л	173,7±4,4	242,2±17,6*	225,84±14,1	239,5±9,4	236,7±12,6
АЛТ, Е/л	52,6±2,0	109,7±16,1*	78,5±5,0**	72,33±4,5**	74,7±10,0**
ЛДГ, Е/л	2162,4± ±100,7	1594,9± ±34,5*	1893,0± ±50,0**	1349,8± ±75,5	2322,8± ±163,6**
Щелочная фосфатаза, Е/л	308,8±15,9	395,4±35,0*	348,5±36,9	375,6±30,3	384,7±57,2
Холестерин, ммоль/л	2,19±0,12	1,46±0,02*	1,6±0,06**	1,6±0,06**	2,29±0,16**
Триглицериды, ммоль/л	0,88±0,06	0,78±0,07	0,57±0,05	0,69±0,06	0,71±0,07
Мочевая кислота, моль/л	123,9±3,3	173,6±3,3*	120,6±7,5**	135,4±13,2**	161,8±4,9**
Общий белок, г/л	70,7±0,75	70,4±1,7	63,4±2,24**	67,4±2,54	78,8±5,7
Альбумины, %	45,2±0,5	37,0±0,35*	39,5±0,5**	36,09±1,5	39,5±0,24**
$\alpha_1$ -глобулины, %	14,23±0,82	19,7±0,31*	15,1±0,95**	20,05±0,43	17,6±0,9
$\alpha_2$ -глобулины, %	8,89±0,44	11,52±0,48*	13,1±0,59	9,65±0,05**	11,8±0,6
$\beta$ -глобулины, %	16,8±0,36	19,8±0,36*	20,27±0,81	19,1±0,41	19,8±0,5
$\gamma$ -глобулины, %	14,52±0,58	12,16±0,8*	12,0±1,2	12,21±0,29	11,3±0,5
Отношение альбумины/глобулины	0,83±0,05	0,59±0,011*	0,66±0,04	0,57±0,03	0,65±0,01**

Примечание: \* - статистически достоверная разница между животными групп 1-А и 2-А;  $p < 0,05$ ;

\*\* - статистически достоверная разница между животными групп 2-А и 3-А, 4-А, 5-А;  $p < 0,001$ .

ми препаратами адеметионином и этилметилгидроксипиридина сукцинатом.

**Заключение.** Анализ изложенных результатов показывает, что поступление ТХМ даже на самых ранних этапах сопровождалось изменением активности индикаторных ферментов АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, свидетельствующих о мембраноповреждающих эффектах гепатотоксиканта. Одновременно выявлялся дисбаланс белкового обмена в гепатоцитах, снижение уровня антиоксидантов, характеризующее нарушение печеночного метаболизма.

Как было указано выше в многочисленных исследованиях Мышкина В.А. установлено, что препараты пиримидинового ряда обладают мембраностабилизирующими и антиоксидантными свойствами, имеют выраженный гепатопротективный эффект, показанный на моделях поражения печени токсикантами на крысах зрелого возраста при длительных сроках интоксикации [5,6,12,13,14,15,17].

Проведенные нами исследования подтверждают, что оксиметилурацил проявляет гепатопротекторные свойства даже на самых ранних этапах острого токсического поражения печени ТХМ. Введение крысам ОМУ в дозе 50 мг/кг массы тела дважды (через 1 и 24 часа) приводило к восстановлению активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, уровня мочевой кислоты и некоторых показателей белкового обмена (процентное содержание альбуминов, соотношение альбуминов и глобулинов).

Корректирующее действие 4-кратного введения ОМУ привело к более выраженным резуль-

татам, а именно были зарегистрированы статистически достоверные сдвиги в нормализации значений 7 из 11 биохимических показателей: активности АЛТ, ЛДГ, уровня холестерина, мочевой кислоты, общего белка, процентного отношения альбуминов и  $\alpha_1$ -глобулиной фракции сыворотки крови.

Таким образом, ОМУ стабилизируют мембраны клеток, так как снижает уровень гиперферментемии, а также нормализует уровни показателей антиоксидантной системы, тем самым, восстанавливает оксидантно-антиоксидантное равновесие в гепатоцитах. ОМУ способствуют восстановлению белоксинтезирующей функции печени. Важно констатировать, что отличительной особенностью наших исследований является подтверждение гепатопротекторных свойств ОМУ на самых ранних этапах воздействия токсиканта. При этом, установлено что ОМУ не уступает адеметионину и этилметилгидроксипиридина сукцинату в способности нормализовать биохимические показатели сыворотки крови крыс, а по показателям ферментативных маркеров имеет преимущество, так как нормализует активность АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы по истечению 25 часов корректирующего влияния ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты имеют большое значение в плане перспективного использования ОМУ для купирования гепатотоксических эффектов при острых воздействиях химических веществ в условиях экологических и промышленных отравлений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. 2002; 4: 21-25.
2. Голиков С. Н., Саночкин Н. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. М.: Медицина; 1986; 279.
3. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. и др. Актуальные направления применения мексидола. Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: в кн.: Сборник трудов национальной научно-практической конференции. Смоленск, 2001: 191-192.
4. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. Киев: Здоровья, 1989.
5. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Окислительный стресс и повреждение печени при химических воздействиях. Уфа: «ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 2010.
6. Бакиров А.Б., Мышкин В.А., Репина Э.Ф. Патогенез и экспериментальная коррекция окислительных и деструктивных проявлений окислительного стресса Уфа: «ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». 2015; 173.
7. Голиков С. Н., Саночкин Н. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. М.: Медицина; 1986.
8. Блюгер А.Ф., Майоро Л.А., Горштейн Э.С. Характеристика целостности мембран печени при некоторых видах поражении органа. В кн.: Успехи гепатологии.- вып.9. Рига; 1981: 5-24.
9. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. World journal of gastroenterology: WJG. 2014; 20(25): 8082.
10. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. Liver International. 2011; 31(10): 1432-1448.
11. Karaa A, Thompson KJ, McKillop IH, Clemens MG, Schrum LW. S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cell activation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model. Shock. 2008; 30(2):197-205.
12. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О. Экспериментальная фармакокоррекция токсических поражений печени антиоксидантами. Уфа: ООО «Принт-2»; 2016.
13. Zhang F, Gu JX, Zou XP, Zhuge YZ. Protective effects of S-adenosylmethionine against CCl4- and ethanol-induced experimental hepatic fibrosis. Mol Biol. 2016;50(2):246-51.
14. 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. Hepatol Int. 2008;2(3):346-52.
15. Бежин А.И., Перьков А.А. Антиоксидантная терапия при коррекции ишемического поражения печени (экспериментальное исследование). В кн.:Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010; 1:8-18.
16. Мышкин В. А., Бакиров А. Б. Оксиметилурацил. Уфа: ДАР; 2001.
17. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гипотропные яды, гипоксия, стресс)- Уфа: Мир печати, 2012.
18. Мышкин В.А., Еникеев Д.А. Преодоление гепатотоксичности антиоксидантами: реальность и перспектива. Уфа: Полиграфдизайн; 2014; 182.
19. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубилин Д.А., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016; 03: 88-98.
20. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р. Гепатопротекция с применением оксиметилурацила: Информационно-методическое письмо. Уфа; 2013; 11.
21. Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю. и др. Антигипоксическая активность нового комплексного соединения оксиметилурацила с сульфатом натрия. Токсикологический вестник. 2017; 2:40-42.
22. Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А. и др. Антигипоксическая активность комплексного соединения оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой. Токсикологический вестник. 2018; 4: 20-23.
23. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: Медпресс-информ; 2009.

## REFERENCES:

- Buyeverov A. O. Oxidative stress and its role in liver damage. *Gastroenterologiya, gepatologiya, koloproktologiya*. 2002; 4: 21-25 (in Russian)
- Golikov S. N., Sanockij N. V., Tiunov L. A. General mechanisms of toxic action. M.: Medicine; 1986; 2-79 (in Russian)
- Voronina T.A., Smirnov L.D., Dyumaev K.M. i dr. Current areas of application of Mexidol. Free radicals, antioxidants and human diseases: in: Proceedings of the national scientific and practical conference. Smolensk, 2001: 191-192 (in Russian)
- Gubskij YU.I. Correction of chemical liver damage. Kiev: Health, 19-89 (in Russian)
- Myshkin V.A., Bakirov A.B. Oxidative stress and liver damage under chemical influences. Ufa: "FBUN Ufa research Institute of labor medicine and human ecology", 2010 (in Russian)
- Bakirov A. B., Myshkin V. A., Repina E. F. Pathogenesis and experimental correction of oxidative and destructive manifestations of oxidative stress. Ufa: "FBUN Ufa research Institute of labor medicine and human ecology", 2015; 173 (in Russian)
- Golikov S. N., Sanockij N. V., Tiunov L. A. General mechanisms of toxic action. M.: Medicine; 1986 (in Russian)
- Blyuger A.F., Majore L.A., Gorshtejn E.S. Characterization of the integrity of the membranes of the liver for some types of the affected organ. In: Advances in Hepatology. vol.Riga; 1981: 5-24 (in Russian)
- Cichoż-Lach h, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014; 20(25): 80-82
- Singal A. K., Jampana, S. C., Weinman S. A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver International*. 2011; 31(10): 1432-1448.
- Karaa A, Thompson KJ, McKillop IH, Clemens MG, Schrum LW. S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cell activation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model. *Shock*. 2008; 30(2):197-205.
- Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Karimov D.O. Experimental pharmacocorrection of toxic liver lesions with antioxidants. Ufa: LLC "Print-2"; 2016 (in Russian)
- Zhang F, Gu JX, Zou XP, Zhuge YZ. Protective effects of S-adenosylmethionine against CCl4 - and ethanol-induced experimental hepatic fibrosis. *Mol Biol*. 2016;50(2):246-51.
- 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. *Hepatol Int*. 2008;2(3):346-52
- Bezhin A.I., Per'kov A.A. Antioxidant therapy at the correction of ischemic defeat of liver (experimental research). In: The Kursk research and practice announcement "is Man and his health". 2010; 1: 8-18.
- Myshkin V. A., Bakirov A. B. Oxymethyluracil. Ufa: GIFT; 2001 (in Russian)
- Myshkin V. A., Bakirov A. B., Repina E. F. Correction of peroxide oxidation of Li-pidol with damaging effects (gematropnyie poisons, hypoxia, stress)-Ufa: the World press, 2012 (in Russian)
- Myshkin V.A., Enikeev D.A. Overcoming hepatotoxicity antioxidants: reality and perspective. Ufa: Poligrafizdizajn; 2014; 182 (in Russian)
- Myshkin V. A., Enikeev D. A., Trubilin D. A., Gimadieva A. R. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives on models of liver toxicity: a review. *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki*. 2016; 03: 88-98 (in Russian)
- Myshkin V. A., Bakirov A. B., Repina E. F., Gamadia A. R. Hepatoprotective using oxymethyluracil: Informational-methodical letter Ufa; 2013; 11 (in Russian)
- Repina E.F., Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Bakirov A.B., Timasheva G.V., Husnutdinova N.YU. i dr. Antihypoxic activity of a new complex compound of oxymethyluracil with sodium succinate. *Toxikologicheskij vestnik*. 2017; 2:40- (in Russian)
- Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Timasheva G.V., Husnutdinova N.YU., Smolyankin D.A. i dr. Antihypoxic activity of the complex compound of oxymethyluracil with ascorbic acid. *Toxikologicheskij vestnik*. 2018; 4: 20-23 (in Russian)
- Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. M.: Medpress-infom; 2009. (in Russian)

*G.V. Timasheva, E.F. Repina, D.O. Karimov, N.Yu. Khusnutdinova, G.F. Mukhammadiyeva, A.B. Bakirov, D.A. Smolyankin, S. S. Baigildin*

### PECULIARITIES OF METABOLIC CHANGES IN EXPERIMENTAL ANIMALS AT EARLY TERMS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF TOXIC LIVER DISEASES

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

The paper presents the results of studies on metabolic changes in experimental animals with acute tetrachloromethane poisoning and further damage correction using substances possessing hepatoprotective properties: oxymethyluracil, ademethionine and ethylmethylhydroxypyridine succinate. It has been revealed that oxymethyluracil exhibits heteroprotective properties at the earliest stages of acute toxic liver damage with chemical toxicants: it has membrane-stabilizing properties, normalizes the levels of antioxidant system parameters, thereby restoring the oxidative-antioxidant balance in hepatocytes. Oxymethyluracil has more pronounced hepatoprotective properties at the early stages of treatment in comparison with ademethionine and ethylmethylhydroxypyridine succinate. The results obtained are important in terms of the prospective use of oxymethyluracil for the relief of hepatotoxic effects in acute exposure to hepatropic chemicals under environmental and industrial poisoning.

**Keywords:** acute toxic liver damage, tetrachloromethane, liver, oxymethyluracil, hepatoprotectors, metabolic changes.

Quote: G.V. Timasheva, E.F. Repina, D.O. Karimov, N.Yu. Khusnutdinova, G.F. Mukhammadiyeva, A.B. Bakirov, D.A. Smolyankin, S.S. Baigildin. Peculiarities of metabolic changes in experimental animals at early terms of pharmacological correction of toxic liver diseases. *Toxicological Review*. 2020; 1: 13-19.

Переработанный материал поступил в редакцию 21.01.2020 г.

