УДК 615.036.8

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕГЛЮМИНА НАТРИЯ СУКЦИНАТА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНЫМИ ИНИЦИИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ

[2]Петров А.Ю., [2]Заплутанов В.А., [4]Бизенкова М.Н., [3]Романцов М.Г., [1]Коваленко А.Л.

[1]ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА;

[2]ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»;

[3]ГОУ ВПО «СПбГМА им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург;

[4]ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, Пенза, e-mail: mr@nextmail.ru

В статье представлен материал по изучению на различных экспериментальных моделях механизма действия оригинального лекарственного средства 1,5%-го раствора реамберина (меглумина натрия сукцината). Показаны однонаправленные метаболические изменения в печени животных, независимо от инициирующего агента, приводящие к тканевой гипоксии и свободнорадикальному некробиозу. Установлена антигипоксическая антитоксическая активность препарата, выявлен антиоксидантный эффект МНС, а гепатопротекторная активность обусловлена снижением активности индикаторных ферментов цитолиза и холестаза. Проведенное исследование позволяет рекомендовать его в качестве эффективного метаболического корректора с выраженной антигипоксантной активностью при поражениях печени различного генеза.

Ключевые слова: меглумина натрия сукцинат, активность гепатопроотекторная, антитоксическая, антигипоксантная, гипоксия, печень

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NATRIUM MEGLUMINE SUCCINATE IN MODELING OF LIVER DAMAGE BY VARIOUS INITIATIVE AGENTS

[2]Petrov A.Y., [2]Zaplutanov V.A., [4]Bizenkova M.N., [3]Romantsov M.G., [1]Kovalenko A.L.

[1]State Scientific University «Institute of toxicology» Federal Medical and Biological Agency;

[2]LLC «Scientific-technological pharmaceutical company «POLISAN»;

[3]State Educational Institution of Higher Professional Education «Sankt-Petersburg State Medical Academy of I.I. Mechnikov», Sankt-Petersburg;

[4]Penza State University, Medical Institute, Penza, e-mail: mr@nextmail.ru

The article contains material on studying of the effect of the original medical preparation 1,5% solution of reamberine (natrium meglumine succinate) on different experimental models. Unidirectional metabolic alterations in animals' liver were shown regardless of initiated agent that led to tissue hypoxia and free-radical necrobiosis. Anti-hypoxic anti-toxic preparation activity has been established and the anti-oxidant effect of MNS has been shown. The hepotoprotective activity was caused by a decrease in activity of indication ferments of cytolysis and cholestasis. The research allows us to recommend it as an effective metabolic corrector with an expressed anti-hypoxic activity under the liver disturbance of any genesis.

Keywords: natrium meglumine succinate, hepatoprotective activity, anti-toxic, anti-hypoxic, hypoxia, liver

Для хронических повреждений печени, независимо от этиологического фактора, характерно развитие цитолиза, воспалительной реакции, с последующим прогрессированием фиброза. В исходе патогенеза повреждения гепатоцитов, важна роль тканевой гипоксии, приводящей к нарушению функций митохондрий, истощению запасов АТФ, активации свободнорадикальных процессов, что обусловлено, гиперпродукцией активных кислородных метаболитов, синтезируемых компонентами системы мононуклеарных фагоцитов – клетками Купфера [1, 2, 4].

Этанол, вводимый в организм, метаболизируется печенью, промежуточным токсичным продуктом его метаболизма является ацетальдегид. Ацетальдегид активирует процессы перекисного окисления липидов, обусловливая ряд клинических вегетативных проявлений, составляющих сущность абстинентного синдрома, что в последующем приводит к алкогольной болезни печени (алкогольному стеатозу, стеатогепатиту и циррозу). Алкогольная болезнь печени проявляется разнообразием клинической картины, лабораторных и морфологических данных. Ежедневное потребление спиртного, в дозе, эквивалентной 20 г абсолютного алкоголя (для женщин) и 60 г (для мужчин), приводит к поражению печени. Употребление спиртных напитков в дозе, эквивалентной 70 г абсолютного алкоголя в течение нескольких дней, приводит к развитию гепатоза. Обладая очевидными гепатотоксическими свойствами, МНС обеспечивает выведение токсических продуктов вследствие алкогольного злоупотребления с одновременной коррекцией метаболических нарушений [2, 5, 6, 7].

Арсенал лекарственных средств, ориентированных на лечение хронических пора-

жений печени включает средства метаболической терапии. Это обусловило изучение оригинальных композиций на основе митохондриальных субстратов (янтарная кислота, сукцинат). К таким препаратам относится меглюмина натрия сукцинат (МНС) – реамберин, который является активной транспортной формой янтарной кислоты – «субстрат энергетического обмена» или «субстратный антигипоксант» [3, 9, 10].

Цель исследования – сравнительное изучение антигипоксических, гепатопротекторных свойств меглюмина натрия сукцината на экспериментальной модели гипобарической гипоксии и поражения печени различными инициирующими агентами (хлорид аммония, этанол).

Материал и методы исследования

В связи с неоднозначностью механизмов нарушений, лежащих в основе различных типов гипоксии, антигипоксические свойства испытуемого препарата оценивали на двух моделях гипоксии гипоксической и гистотоксической.

1. Гипоксическую гипоксию моделировали на мышах-самках (n = 150) при внутрибрюшинном введении МНС в дозах 250 и 500 мг/кг и препарата сравнения оксибутирата натрия (ГОМК) – эталонного антигипоксанта в дозе 300 мг/кг, за 30 минут до помещения их в стеклянные, герметически закрывающиеся сосуды. По мере потребления кислорода, его концентрация в сосудах снижалась и животные погибали.

2. Острую гистотоксическую гипоксию моделировали на крысах с использованием фторида натрия (в дозе 50 мг/кг), который, блокирует тканевое дыхание на уровне гликолиза. МНС в дозах 250 и 500 мг/кг и ГОМК в дозе 300 мг/кг вводили внутрибрюшинно за 30 минут до воздействия ингибитора тканевого дыхания. Об эффективности препаратов судили по продолжительности жизни животных.

Оценку гепатопротекторной активности МНС проводили на моделях токсического поражения печени.

3. Модель отравления солями аммония. Крысам линии Вистар (n = 60) вводили хлорид аммония (ХА), который является мощным гепатотоксином, его действие основано на обратимых изменениях энергетического обмена в клетках органов животного [8, 11]. Животным 1-й группы (n = 15) в течение 7 дней вводили внутрибрюшинно ХА однократно в суточной дозе 125 мг/кг (1/3 $ЛД_{30}$) в изотоническом растворе хлорида натрия. Животные 2-й группы (n – 15) получали ХА в 2 мл 1,5% раствора МНС (реамберина). Животным 3-й группы (n – 15) ХА вводился в 2 мл мафусола (препарат сравнения). Животные 4-й группы (n – 15), получали только 0,9% изотонический раствор хлорида натрия (контрольная группа). Наблюдение за животными проводилось 10 дней, в течение которых отмечали выживаемость. В печени оставшихся в живых животных определяли уровень внутриклеточных метаболитов (пирувата, 3-Д-гидроксибутирата, оксоглутарата (α-кетоглутарата), фосфоенолпирувата, креатинфосфата, АТФ), отражающих степень поражения органа. Степень нарушения синтетической и депонирующей функции печени оценивали по содержанию гликогена.

4. Модель отравления этанолом. Крысам линии Вистар (n = 60) вводили внутрижелудочно этанол в дозе 4 г/кг (1/2 LD50) 3 раза в день на протяжении 5 дней. Сформировано 4 экспериментальные группы по 15 животных: 1-я группа – контроль, здоровые животные; 2-я группа – животные с алкогольной интоксикацией без лечения; 3-я группа – животные с алкогольной интоксикацией и лечением МНС; 4-я группа – животные с алкогольной интоксикацией и лечением 5%-й глюкозой (препарат сравнения). МНС и раствор глюкозы вводили животным с 6-го дня в дозах 6 мл/кг 2 раза в день на протяжении 7 дней.

Эффективность терапии оценивалась по:

1) содержанию компонентов ПОЛ-АОС – малонового диальдегида (МДА) и уровню восстановленного глутатиона в печени;

2) уровню индикаторных ферментов цитолиза (АЛаТ, АСаТ) и холестаза (ЩФ);

3) уровню показателей, отражающих синтетическую функцию печени и интенсивность энергетических процессов – КФ, СДГ, ЛДГ, тимоловой пробы, содержанию общего белка и липидов, холестерина, уровня глюкозы, интенсивности тканевого дыхания, уровню молочной кислоты [2, 12].

Результаты исследования и их обсуждение

Продолжительность жизни мышей в условиях гипоксической гипоксии с гиперкапнией составила 15,7 ± 0,4 мин. Оксибутират увеличивал продолжительность жизни животных на 36,6 мин, которая составила 52,3 ± 1,5 мин. Продолжительность жизни мышей, получавших МНС, в дозах 250 или 500 мг/кг была несколько выше, чем в контроле, составив 18,4 ± 1,30 и 17,6 ± 0,6 минут, соответственно.

На модели гистотоксической гипоксии, вызванной введением фторида натрия, МНС показал положительный антигипоксический эффект, зависящий от дозы. Так, введение МНС в дозе 250 мг/кг продлевало жизнь животных на 93% (85 ± 8 мин), а в дозе 500 мг/кг на 152% (111 ± 7 мин.). Антигипоксический эффект оксибутирата был выше (164 ± 14). Умеренно выраженный антигипоксический эффект МНС при гипоксической гипоксии и выраженное его наличие при гистотоксической гипоксии, вызываемой блокадой гликолиза, объяснимы различиями метаболизма указанных гипоксий.

При гипоксической гипоксии дефицит кислорода нарушает процесс взаимного окисления-восстановления переносчиков электронов в дыхательной цепи митохондрий, снижает и/или прекращает перенос электронов в дыхательной цепи. Это сопровождается повсеместным восстановлением дыхательных ферментов, в тканях увеличивается количество восстановленных форм коферментов и значительно возрастает от-

ношение НАДН/НАД+ и НАДФН/НАДФ+[1]. Вслед за нарушением окислитсльно-восстановительноро потенциала переносчиков электронов разобщается процесс окислительного фосфорилирования, снижается энергообразование, количество макроэрргических соединений в тканях организма резко уменьшается. И хотя МНС (производное янтарной кислоты), как энергодающий субстрат, включается в цикл Кребса, однако электроны и протоны водорода не достигают кислорода из-за блокады дыхательной цепи митохондрий. Поэтому при гипоксической гипоксии с гиперкапнией введение животным МНС оказалось мало эффективным.

При гистотоксической гипоксии, вызванной фторидом натрия, происходит блокада гликолиза, но при этом дыхательная цепь продолжает функционировать. МНС, как субстрат цикла Кребса, активирует процессы окисления, поставляющие электроны для дыхательной цепи митохондрий, увеличивая продолжительность жизни животных, находящихся в условиях гистотоксической гипоксии, обеспечивая необходимый для жизнедеятельности клеток синтез макроэргов.

Выраженный антигипоксический эффект оксибутирата при обоих видах гипоксии объясняется его двухкомпонентным механизмом действия: антигипоксического и прогипоксического. В основе антигипоксичского эффекта оксибутирата лежит усиление окисления НАДН и генерации НАД+, столь дефицитного при гипоксии. Прогипоксическое действие ГОМК обусловлено образованием дополнительного фонда полу-янтарного альдегида, который превращается затем в янтарную кислоту. Этими особенностями и объясняется универсальность антигипоксического действия ГОМК при различных формах гипоксических состояний.

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование на модели гистотоксической гипоксии, вызываемой фторидом натрия, позволило установить антигипоксическую активность МНС, при этом отчетливо проявлялась зависимость между назначенной дозой и получаемым эффектом. Выявленная антигипоксическая активность МНС на тканевом уровне послужила основанием для дальнейшего его изучения.

Интоксикация хлоридом аммония нарушала белковосинтетическую, детоксицирующую функции печени экспериментальных животных, сопровождаясь повышением в 1,6 раза уровня гликогена и фосфоенолпирувата в 1,4 раза. В печени уменьшались в 2,7 раза запасы АТФ, в 2,6 раза был увеличен уровень малонового диальдегида, снижен в 1,7 раза уровень пирувата и в 3,2 раза 3-Д-гидроксибутирата в печени и в 3,9 раз – оксоглутарата печени (табл. 1).

Среди животных 1-й группы, которым был введен хлорид аммония в суточной дозе 125 мг/кг массы ($1/3ЛД_{30}$), к 10 дню наблюдения «выжило» 7 (58,3 %) животных. У них наблюдался ускоренный синтез гликогена, превышающий в 1,6 раза уровень нормы. Содержание пирувата, гидрооксибутирата, оксоглутарата снижено соответственно в 1,7; 3,2; 3,9 раз, на фоне повышенного в 1,4 раза уровня фосфоенолпирувата, отражая нарушения метаболического характера в паренхиме печени животных на фоне гепатотропного яда, без проводимой коррекции. Уровень креатинфосфата, АТФ также снижался, соответственно в 2,6 и в 2,7 раз, на фоне повышения концентрации в 2,6 раза уровня малонового диальдегида (МДА), указывая на нарушение системы антиоксидантной защиты экспериментальных животных.

О нормализации функциональной активности печени животных 2-й группы, получавших раствор меглюмина натрия сукцинат, свидетельствует нормализация уровня гликогена, оксоглутарата, креатинфосфата, а также более выраженный прирост пирувата (+28,2, против +13,5 %, у животных, получавших мафусол), на фоне роста АТФ (+831, против +717 нмоль/г у животных, получавших мафусол). О мембраностабилизирующем действии и антиоксидантной активности МНС свидетельствует низкое содержание малонового диальдегида (МДА) в клетках печени (3,2 ± 0,4 нмоль/г), в сравнении с животными, получавшими мафусол (4,9 ± 0,9 и 2,2 ± 0,7 нмоль/г).

Применение раствора мафусола у животных 3-й группы было менее эффективным, уровень гликогена снизился на 9,6 %, оставаясь высоким, составив 36,7 ± 1,5 % в сравнении с животными 1-й группы, не получавших лечения, и превышая уровень контрольных животных в 1,3 раза. Уровень пирувата повысился на 13,5 %, в сравнении с животными 1-й группы, был ниже на 14,7 % уровня контроля, в сравнении с животными, получавшими МНС, в 1,2 раза. Уровень фосфоенолпирувата у животных 3-й группы, получавших мафусол, снизился на 13,2 нмоль/г, но превышал на 20,9 нмоль/г уровень животных 2-й группы, получавших МНС. Содержание креатинфосфата и АТФ у животных 3-й группы в 1,3 и 1,1 раза ниже показателей животных 2-й группы, которым

[1] Зиновьев Ю.В., Козлов С.А., Савельев О.Н. Резистентность к гипоксии. – Красноярск, 1988.

вводили МНС. Уровень малонового диальдегида у животных, получавших мафусол, к окончанию лечения не достиг показателей нормы (–2,7 нмоль/г), тогда как у животных, получавших МНС, данный показатель нормализовался. На фоне применения МНС отмечено снижение уровня МДА в 1,8 раз, против снижения в 2,3 раза его уровня у животных, получавших мафусол, указывая на выраженное торможение процессов перекисного окисления липидов (табл. 1).

Таблица 1

Коррекция метаболических нарушений в печени на модели ее химического повреждения хлоридом аммония

Изучаемый параметр	Исследуемые препараты			
	Группа 1 Хлорид аммония + физиологический раствор	Группа 2 МНС + хлорид аммония	Группа 3 Мафусол + хлорид аммония	Группа 4 Физиологический раствор (контроль)
Число выживших животных, %	58,3	100,0	100,0	100,0
Гликоген печени, %	46,3 ± 1,9	29,9 ± 1,8*	36,7 ± 1,5*	29,2 ± 0,5
Пируват печени Сдвиг показателя Δ	49,2 ± 6,5	77,4 ± 8,3 **+28,2***	62,7 ± 3,9 **+13,5**	85,7 ± 1,1 **+36,5****
3-Д-гидроксибутират в печени Δ	48,8 ± 3,2	98,6 ± 1,9 +49,8	92,4 ± 1,6 +43,6	156,3 ± 2,6
Оксоглутарат печени Δ	21,7 ± 2,4	91,2 ± 2,9 +69,5	89,6 ± 1,4 +67,9	86,4 ± 2,2
Фосфоенолпируват, нмоль/г Δ	106,8 ± 1,3	72,7 ± 1,6 –34,1	93,6 ± 1,7 –13,2	78,4 ± 1,2
Креатинфосфат, мкм/г Сдвиг показателя Δ	0,92 ± 0,05	2,2 ± 0,14 **+1,28***	1,74 ± 0,2 **+0,82**	2,4 ± 0,08 **+1,48****
АТФ, нмоль/г Сдвиг показателя Δ	659 ± 16	1490 ± 42 **+831***	1376 ± 66 **+717**	1800 ± 45 **–1141****
МДА, нмоль/г *Сдвиг показателя Δ	5,7 ± 0,6	3,2 ± 0,4 **–2,5***	4,9 ± 0,9 **–0,8**	2,2 ± 0,7 **–2,2****

Примечания:
* сдвиг показателя (Δ) разницы в группах животных, получавших реамберин и мафусол;
** сдвиг показателя в группах животных, получавших физиологический раствор на фоне введения хлорида аммония и у животных группы контроля.

Алкогольная интоксикация нарушает белоксинтезирующую, детоксицирующую функции печени, вызывая цитолиз, составив по уровню АлАТ 1,6 ± 0,1, против 0,52 ± 0,08 мккат/л, содержание щелочной фосфатазы выше нормы в 3,5 раза, повышая уровень маркерных ферментов в 3,1 раза, снижая в 1,6 раза содержание белка в сыворотке крови. В печени (в 2,9 раза) уменьшаются запасы гликогена, в 2 раза снижен уровень восстановленного глутатиона (табл. 2). Выявлены нарушения в системе антиоксидантной защиты животных, что проявилось в уменьшении в 1,3 раза уровня цитохрома Р450, снижении в 3,8 раза содержания тиоловых групп, в сравнении с контрольными животными (табл. 2). Нарушения процессов тканевого дыхания и метаболизма проявилось в снижении в 1,6 раза утилизации глюкозы, в уменьшении в 6,4 раза запасов АТФ (табл. 1, 3).

Выявлено повышение в 1,4 раза активности лактатдегидрогеназы (см. табл. 2), содержание молочной кислоты выше уровня нормы в 1,8 раза. В 2,4 раза, в сравнении с уровнем нормы, снизился уровень сукцинатдегидрогеназы (табл. 3), что говорит о преобладании анаэробного окисления субстратов. МНС нормализовал состояние процессов тканевого дыхания, интенсивность тканевого дыхания нормализовалась, снизив в 2,3 раза содержание молочной кислоты, восстановив активность лактатдегидрогеназы и повысив в 5,5 раза уровень макроэргов (АТФ) за счет нормализации интенсивности процессов окислительного фосфорилирования (табл. 1, 3). Антиоксидантные свойства МНС проявились в увеличении концентрации цитохрома Р450, составив +0,16, против +00,2 ммоль/мг, у животных группы сравнения, получавших 5%-й раствор глюкозы. Ускоренное восстановление концентрации тиоловых групп наблюдалось под влиянием МНС, (+550 мг%) в сравнении с животными группы сравнения (+46 мг%). МНС (см. табл. 3) способствовал усилению процессов тканевого дыхания, интенсивности тканевого дыхания, которая составила 80 ± 10, против 50 ± 10 мкл/О2/100

у животных группы сравнения, при норме 85 ± 5; снижал уровень молочной кислоты до 15 ± 5, против 25 ± 5 мг% у животных группы сравнения; восстанавливал до 480 ± 50 мкг/г/белка/ч активность сукцинатдегидрогеназы, против животных группы сравнения, активность СДГ у которых не превышала 280 ± 20 мкг/г/белка/ч; повышал в 5,5 раза уровень макроэргов (АТФ), интенсифицируя процессы окислительного фосфорилирования, составив (по цитохрому) 1,12 ± 0,06, против 0,98 ± 0,15 ммоль/г у животных группы сравнения (при уровне нормы 1,24 ± 0,04 ммоль/г).

Таблица 2

Функциональное состояние печени животных при интоксикации этанолом

Показатели	Группы животных и препараты для лечения интоксикации этанолом			
	1-я группа животных, не получавших лечения, *n* = 11	2-я группа животных, получавших МНС, *n* = 11	3-я группа животных, получавших раствор 5%-й глюкозы, *n* = 11	Интактные животные (контроль) *n* = 11
Общий белок, г/л	40 ± 4	58 ± 6	46 ± 6	64 ± 2
АлАТ, мккат/л	1,6 ± 0,1	0,20 ± 0,03	0,3 ± 0,06 **+0,10****	0,52 ± 0,08 **+0,32***
АсАТ, мккат/л	0,98 ± 0,12	0,72 ± 0,06 –0,26	0,88 ± 0,12 –0,10	0,60 ± 0,05 –0,38*
Щелочная фосфатаза, мккат/л	2,12 ± 0,2	0,73 ± 0,08 **–1,39**	0,96 ± 0,14 **–1,16**	0,69 ± 0,10 **–1,43***
Креатинфосфокиназа, мккат/л	1,98 ± 0,2 **+1,24**	0,77 ± 0,09 **–1,21**	0,96 ± 0,11 **–1,02**	0,74 ± 0,12 **–1,24***
Лактатдегидрогеназа, моль/ч/л	6,9 ± 0,36	4,9 ± 0,4 **–2,0**	6,7 ± 0,4 **–0,2**	4,9 ± 0,3 **–2,0***
Тимоловая проба, ед	5,8 ± 0,4	1,6 ± 0,18 **–4,2**	2,9 ± 0,13 **–2,0**	1,46 ± 0,04 **–4,3***
Церулоплазмин, мг/л	840 ± 60	470 ± 30 **–370,0**	670 ± 90 **–170,0**	430 ± 22,0 **–410,0**
Восстановленный глютатион, мг/%	80 ± 10	130 ± 10 **+50,0**	100 ± 10 **+20,0**	160 ± 5,0 **+80,0***
Цитохром Р450, моль/мг	0,96 ± 0,08	1,12 ± 0,06 **+0,16**	0,98 ± 0,15 **+0,02**	1,24 ± 0,04 **+0,28***
Гликоген мг%	850 ± 80 –	2000 ± 150 **+1150**	1800 ± 20 **+950**	2500 ± 100 **+1650,0***
Тиоловые группы, мг%	440 ± 40	990 ± 50 **+550**	486 ± 40 **+46,0**	1650 ± 90 **+1210,0***

Примечание: * – показатель Δ разницы параметров в группе контроля и животных, не получавших лечения; Δ** – разница параметров в группах животных, получавших реамберин и глюкозу в сравнении с группой животных, не получавших лечения.

Таким образом, о мембраностабилизирующем действии МНС, его антиоксидантной активности свидетельствует более низкое содержание основного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида в клетках печени по сравнению с раствором мафусола. На наличие гепатопротекторной активности указывает снижение активности индикаторных ферментов цитолиза и холестаза. Антитоксическая активность реамберина обусловлена повышением активности цитохрома Р450 с одновременным ростом уровня восстановленного глутатиона. Антиоксидантный эффект более выражен у МНС и был подтвержден ускоренным восстановлением уровня тиоловых групп, в сравнении с препаратом сравнения.

Выводы

1. Установлена антигипоксическая активность меглюмина натрия сукцината с отчетливо проявляющейся зависимостью между назначаемой дозой и получаемым эффектом.

2. Показаны однонаправленные метаболические изменения в печени животных, независимо от инициирующего агента, приводящие к тканевой гипоксии и свободнорадикальному некробиозу, обусловливая применение препаратов митохондриального субстрата, содержащих сукцинат с целью коррекции этих нарушений.

Таблица 3

Коррекция нарушений метаболизма у животных при интоксикации этанолом

Показатели	Группы животных и препараты для лечения интоксикации этанолом			
	1-я группа животных, не получавших лечения, *n* = 11	2-я группа животных, получавших раствор реамберина, *n* = 11	3-я группа животных, получавших раствор 5%-й глюкозы, *n* = 11	Интактные животные (контроль) *n* = 11
Глюкоза, сыворотка, мг% Δ	72 ± 12	80 ± 11 +8,0	91 ± 9 +19	90 ± 10 +18
Глюкоза, печень, мг% Δ	500 ± 40	750 ± 50 +250,0	850 ± 90 +350	800 ± 60 +300
Молочная кислота, кровь, мг% Δ	35 ± 5	15 ± 5 –20,0	25 ± 5 –10,0	20 ± 5 –15
СДГ, печень,мкг/г/белка/ч Δ	210 ± 30	480 ± 50 +270	280 ± 20 +70	500 ± 50 +290
Интенсивность тканевого дыхания, печень, мкл/O_2/100 Δ	42 ± 6	80 ± 10 +38	50 ± 10 +8	85 ± 5 +43

Примечание: * – показатель Δ разницы параметров в группе контроля и животных, не получавших лечения; Δ** – разница параметров в группах животных, получавших реамберин и глюкозу в сравнении с группой животных, не получавших лечения.

3. Установлена антигипоксическая (за счет увеличения уровня пирувата и важнейшего метаболита ЦТК – оксо-кетоглутарата при одновременном снижении промежуточных метаболитов гликолиза (фосфоенолпируват) и лактата), антитоксическая (за счет увеличения активности цитохрома Р450 с ростом уровня восстановленного глутатиона и общих тиоловых групп) активность исследуемых лекарственных средств. Выявлен антиоксидантный эффект МНС, проявляющийся в ускоренном восстановлении ферментов антиоксидантной защиты и уровне тиоловых групп с торможением процессов липопероксидации (МДА), а гепатопротекторная активность обусловлена снижением активности индикаторных ферментов цитолиза и холестаза.

4. Путем сравнения фармакологической активности МНС и мафусола показано более выраженное гепатопротективное действие МНС, позволяющее рекомендовать его в качестве эффективного метаболического корректора с выраженной антигипоксантной активностью при поражениях печени различного генеза.

Список литературы

1. Структурно-функциональные изменения печени при хронических гепатитах и циррозе / С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина, С.Г. Улейчик, С.Н. Шуленин // Гепатопротекторы. – М., 2010. – С. 17–22.

2. Чиркин А.А., Данченко Е.О. Биохимия: учебное руководство. – М., 2010. – С. 162–165.

3. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени // Методические рекомендации / под ред. А.Л.-М. Ракова. – 2006. – 22 с.

4. Ripoli M., D.Aprile A. Hepatitis C – virus-linked mitochondrial disfunction promotes hypoxia-inducible factor 1 alpha-mediated glycolytic adaptation // J. Virol. – 2010. – №1. – P. 647–660.

5. Marin-Garci J. Mitochondrial disfunction after fetal alcohol exposure // Flcohol Clin. Exp. Res. – 1996. – №6. – P. 1029–1032.

6. Peters T., Metabolic concequences of alcohol ingesion // Novartis found Symp. – 1998. – №216. – P. 19–24.

7. Волчкова Е.В., Лопаткина Т.Н., Сиволап Ю.П. Поражение печени в наркологической практике. – М., 2002. – 92 с.

8. Bhogal R.H., Curbishley S.M., Weston C.J. R Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injuri during hypoxia|reoxygenation // Liver Transpl. – 2010. – №16. – P. 1303–1313.

9. Коваленко А.Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезокси-1(N-метиламино)-D-глюцитола //автореф. дис. … д-ра биол. наук. – СПб., 2005. – 48 с.

10. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. – М., 2007. – 125 с.

11. Effects of Ammonium chloride acidosis on oxidative metabolism in liver mitochondria of chicks / M. Toumizu, S. Yamahira, M. Tanaka, Y. Akuba // Britain Poult Science. – 1999. – Vol. 40, №4. – P. 541–544.

12. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках. – Минск: БГУ, 2007. – 154 с.

Рецензент –

Оковитый С.В., д.м.н., профессор ГОУ ВПО «Военно-медицинская Академия имени С. М. Кирова», г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 21.08.2011.