



Бакиров А.Б.<sup>1,2</sup>, Репина Э.Ф.<sup>1</sup>, Каримов Д.О.<sup>1</sup>, Байгильдин С.С.<sup>1</sup>, Гимадиева А.Р.<sup>3</sup>,  
Якупова Т.Г.<sup>1</sup>, Тимашева Г.В.<sup>1</sup>, Хуснутдинова Н.Ю.<sup>1</sup>

## Эффективность применения оксиметилурацила на модели острой алкогольной интоксикации

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Уфа, Россия;

<sup>3</sup>Уфимский Институт химии ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», 450054, Уфа, Россия

**Введение.** С учётом распространённости в России острых алкогольных отравлений представляется актуальным поиск новых эффективных средств их коррекции. Наряду с проведением мероприятий по выведению этанола из организма эффективным является использование средств патогенетической коррекции. Оксиметилурацил и его производные зарекомендовали себя как эффективные гепатопротекторы на различных экспериментальных моделях поражения печени.

**Цель исследований** — оценка эффективности оксиметилурацила на модели острой алкогольной интоксикации.

**Материалы и методы.** На модели острого токсического поражения печени лабораторных животных этанолом изучена эффективность коррекции патологических изменений оксиметилурацилом в сравнении с препаратом «Мексидол». Проведён комплекс биохимических, морфологических и генетических исследований.

**Результаты.** Проведённые морфологические исследования показали, что на обеих временных точках коррекция оксиметилурацилом (ОМУ) оказалась более эффективной по сравнению с препаратом «Мексидол», что проявлялось в меньшей интенсивности повреждения паренхимы печени. В группе, получавшей ОМУ, наблюдалось восстановление кратности экспрессии гена *Chek 1* как через 24, так и через 72 ч. При остром воздействии этанола наблюдалось незначительное снижение уровня экспрессии гена *RIPK1*. Наиболее значимо уровень экспрессии этого гена снизился при коррекции ОМУ. Снижение кратности экспрессии данного гена может свидетельствовать о замедлении процессов некроза и подавлении продукции АФК в клетках печени и, как следствие, о корректирующем эффекте ОМУ при данном виде интоксикации.

**Заключение.** На основании комплекса проведённых биохимических, морфологических и генетических исследований можно заключить, что при остром воздействии этанола корректирующее действие ОМУ выражено сильнее, чем «Мексидол» (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

**Ключевые слова:** острое токсическое поражение печени; этанол; коррекция; оксиметилурацил; этилметилгидроксипиридина сукцинат; биохимические показатели; морфология; экспрессия генов

**Для цитирования:** Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Байгильдин С.С., Гимадиева А.Р., Якупова Т.Г., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю. Эффективность применения оксиметилурацила на модели острой алкогольной интоксикации. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(11): 1287–1291. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1287-1291>

**Для корреспонденции:** Репина Эльвира Фаридовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106. E-mail: e.f.repina@bk.ru

**Участие авторов:** Бакиров А.Б. — концепция и дизайн исследования; Репина Э.Ф. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Каримов Д.О. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, редактирование; Байгильдин С.С., Тимашева Г.В. — сбор материала и обработка данных, статистическая обработка; Гимадиева А.Р. — синтез оксиметилурацила; Якупова Т.Г., Хуснутдинова Н.Ю. — 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 проведена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» на 2016–2020 годы по теме 3.5, № гос. регистрации АААА-А16-116022610045-4. Синтез композиции 5-гидроксис-6-метилурацила выполнен в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН (№ гос. регистрации АААА-А19-119011790021-4).

**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 в научных целях.

Поступила: 08.06.2021 / Принята к печати: 28.09.2021 / Опубликована: 30.11.2021

Ahat B. Bakirov<sup>1,2</sup>, Elvira F. Repina<sup>1</sup>, Denis O. Karimov<sup>1</sup>, Samat S. Baygildin<sup>1</sup>, Alfiya R. Gimadiev<sup>3</sup>,  
Taf'yana G. Yakupova<sup>1</sup>, Gulnara V. Timasheva<sup>1</sup>, Nadezhda Yu. Khusnutdinova<sup>1</sup>

## The effectiveness of the use of oxymethyl uracil on the model of acute alcohol intoxication

<sup>1</sup>Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

<sup>2</sup>Bashkirian State Medical University, Ufa, 450008, Russian Federation;

<sup>3</sup>Ufa Institute of Chemistry, RAS, Ufa, 450054, Russian Federation

**Introduction.** Considering the prevalence of acute alcohol poisoning in Russia, it seems urgent to search for new effective means of correcting them. Along with taking measures to remove ethanol from the body, pathogenetic correction is effective. Oxymethyluracil and its derivatives have proven to be effective hepatoprotectors in various experimental models of liver damage.

**The aim of the research** was the evaluation of the effectiveness of oxymethyl uracil on the model of acute alcohol intoxication.

**Material and methods.** On the model of acute toxic liver injury of laboratory animals with ethanol, the efficiency of correction of pathological changes with oxymethyl uracil was studied compared to the drug “Mexidol”. A complex of biochemical, morphological and genetic studies was carried out.

**Results.** The morphological studies showed that the correction with oxymethyluracil was more effective at both time points than the drug “Mexidol”, which was manifested in a lower intensity of damage to the liver parenchyma. In the group that received oxymethyluracil, a restoration of the frequency of expression of the *Chek 1* gene was observed both after 24 and 72 hours. Upon acute exposure to ethanol, a slight decrease in the level of *RIPK1* gene expression was observed. The level of expression of this gene decreased most significantly during the correction of oxy methyl uracil. A decrease in the frequency of expression of this gene can indicate a slowdown in necrosis processes and suppression of reactive oxygen species production in liver cells and, consequently, a curative effect of oxymethyluracil in this type of intoxication.

**Conclusion.** Based on the complex biochemical, morphological and genetic studies carried out, it can be concluded that under acute exposure to ethanol, the corrective effect of oxymethyl uracil is more pronounced than Mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate).

**Keywords:** acute toxic liver damage; ethanol; correction; oxymethyluracil; ethylmethylhydroxypyridine succinate; biochemical parameters; morphology; gene expression

**For citation:** Bakirov A.B., Repina E.F., Karimov D.O., Baigildin S.S., Gimadieva A.R., Yakupova T.G., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu. The effectiveness of the use of oxymethyl uracil on the model of acute alcohol intoxication. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(11): 1287–1291. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1287-1291> (In Russ.)

**For correspondence:** *Elvira F. Repina*, MD, PhD, senior researcher of the department of toxicology and genetics with an experimental clinic of laboratory animals of the Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: e.f.repina@bk.ru

**Information about the authors:**

Bakirov A.B., <https://orcid.org/0000-0003-3510-2595>

Repina E.F., <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>

Karimov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Baygildin S.S., <https://orcid.org/0000-0002-1856-3173>

Gimadieva A.R., <https://orcid.org/0000-0002-2995-310X>

Yakupova T.G., <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>

Timasheva G.V., <https://orcid.org/0000-0003-2435-6936>

Khusnutdinova N.Y., <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180>

**Contribution:** *Bakirov A.B.* – the concept and design of the study; *Repina E.F.* – the concept and design of the study, writing a text; *Karimov D.O.* – the concept and design of the study, collection and processing of material, editing; *Baygildin S.S., Timasheva G.V.* – collection and processing of material, statistical processing; *Gimadieva A.R.* – oxymethyluracil synthesis; *Yakupova T.G., Khusnutdinova N.Yu.* – collection and processing of material. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version

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

**Acknowledgement.** The work was carried out at the expense of subsidies for the implementation of a state task within the framework of the sectoral research program of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing (Rosпотребнадзор) “Hygienic scientific substantiation of minimizing risks to the health of the population of Russia” for 2016–2020 on topic 3.5, the state no. registration AAAA-A16-116022610045-4. The synthesis of the 5-hydroxy-6-methyl uracil composition was carried out under the research plan of the Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (State Registration No. AAAA-A19-119011790021-4).

**Conclusion of the bioethical commission:** the study was approved by the bioethical commission of the “Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, carried out per 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.

Received: June 8, 2021 / Accepted: September 28, 2021 / Published: November 30, 2021

## Введение

Известно, что этанол по характеру токсического действия относится к нейротропным веществам [1, 2]. Однако многочисленные исследования свидетельствуют о токсическом воздействии этанола на ткани печени [3–5]. Одними из основных функций печени являются энергетическая и пластическая, кроме того, печень выполняет дезинтоксикационную функцию. Повреждение печени этанолом достаточно хорошо изучено. Ряд авторов отмечают, что в патогенезе этанолиндукцированного повреждения печени большое значение имеют свободные радикалы и окислительный стресс [6]. Считается, что перекисное окисление липидов (ПОЛ), опосредованное свободными радикалами, является первичным механизмом разрушения клеточных мембран и повреждения гепатоцитов [7]. Повышенный уровень сывороточной трансаминазы после введения животным этанола, вероятно, указывает на повышенную проницаемость мембран, повреждение и/или некроз гепатоцитов [8]. Другим патогенетическим механизмом повреждения печени этанолом является развитие гипоксии и нарушение процессов энергообразования. Возникает дефицит энергии – одна из главных причин многостороннего нарушения функций гепатоцитов [9–12].

Ключевыми механизмами, которые препятствуют накоплению повреждений генома в клетке, являются система остановки клеточного цикла, белки репарации и механизмы апоптоза в случае невозможности восстановления клетки [13].

Для моделирования травм печени на животных, сопоставимой с токсическим поражением печени человека, широко используются в качестве гепатотоксикантов тетрахлорметан (ТХМ), парацетамол и этанол. Чтобы определить степень повреждения, оценивают уровень активности печёночных антиоксидантных ферментов, в том числе экспрессию глутатион-S-трансферазы. По литературным данным известно, что даже однократное непродолжительное воздействие токсикантов приводит к изменению концентрации супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиопероксидазы и глутатионтрансферазы [14–16].

Основной функцией класса глутатион-S-трансферазы является инактивация гидрофобных электрофильных метаболитов и ксенобиотиков путём ферментативного катализа реакции конъюгирования с молекулой восстановленного глутатиона на 2-й фазе биотрансформации. В норме матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) гена *Gstp 1* (глутатион-S-трансфераза пи 1) крысы экспрессируется во многих тканях. Установлено, что в норме синтез мРНК *Gstp 1* и у человека, и у крыс в печени находится на низком уровне [17, 18]. Но в экспериментальных условиях химические вещества являются индукторами синтеза *Gstp 1* [19].

В тех случаях, когда защитные механизмы клетки не могут справиться с оксидативным стрессом и уровень накопленных повреждений превышает допустимый, активируются белки, останавливающие клеточный цикл. Киназа СНЕК1 – фермент, регулирующий скорость клеточного цикла. В ответ на повреждение ДНК она опосредует арест клеточного цикла. Механизм действия этого гена включает активацию фосфорилирования белка TP53. Это в свою очередь ингибирует фосфатазу CDC25, тем самым приводя к аресту клеточного цикла на контрольной точке G2/M и инициации репарации ДНК в клетке [20]. Важным звеном в патогенезе токсического гепатита и регуляции жизнедеятельности клетки после поражения ксенобиотиками является рецептор-взаимодействующая протеинкиназа I (RIPK1), которая является ключевой молекулой, запускающей процессы апоптоза и некроза в клетке. Продукт этого гена способствует выживанию или гибели клеток благодаря своим свойствам киназной активности. Повышение уровня экспрессии данного гена активирует некроптоз и последующую воспалительную реакцию в печени [21, 22], а подавление экспрессии гена ингибирует некроптоз [23]. Также ингибирование RIPK1 подавляет продукцию активных форм кислорода (АФК) в гепатоцитах и уменьшает повреждение гепатоцитов, вызванное внеклеточными АФК [24], а также необходимо для улучшения митохондриальных функций [25].

С учётом распространённости в России острых алкогольных отравлений представляется актуальным поиск новых эффективных средств их коррекции. Наряду с проведением

мероприятий по выведению этанола из организма [26] эффективным является использование средств патогенетической коррекции [27].

Оксиметилурацил (ОМУ) и его производные зарекомендовали себя как эффективные гепатопротекторы на различных экспериментальных моделях поражения печени. Так, была установлена высокая активность ОМУ в качестве ингибитора процессов ПОЛ, его способность усиливать репаративные процессы, активизировать биоэнергетические процессы, оказывать анаболический и антикатаболический эффекты [28, 29]. Целью исследований являлась оценка эффективности оксиметилурацила на модели острой алкогольной интоксикации.

## Материалы и методы

В качестве тест-системы были использованы аутбредные белые крысы-самцы (200–220 г). Животных содержали в стандартных условиях вивария, на готовом комбикорме по ГОСТу и очищенной воде. Исследования были выполнены на 56 крысах, которые были разделены на 4 группы по 14 в каждой, каждая группа затем была разделена по временным точкам эксперимента на две подгруппы – А и Б. Воздействие осуществляли однократно внутривенно 40% раствором этанола в дозе 4 г/кг массы тела животных. В качестве контрольного вещества и носителя использовали дистиллированную воду. При проведении экспериментальных исследований соблюдали установленные биоэтические требования.

Корректирующее воздействие проводили ОМУ (5-гидрокси-6-метилурацил), синтезированным в Уфимском институте химии УФИЦ РАН. Препарат сравнения – этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол», производитель – «Фармософт», Россия). Первая группа была использована как отрицательный контроль, животных 2-й группы подвергали воздействию этанола (положительный контроль), 3-я группа – этанол + «Мексидол», 4-я группа – этанол + ОМУ.

Через 1 ч после введения этанола 3-й группе животных вводили «Мексидол» подкожно в дозе 50 мг/кг массы тела, 4-й – перорально ОМУ в дозе 50 мг/кг массы тела. Животные подгруппы А получали корректирующие препараты дважды: через 1 и 24 ч после воздействия токсиканта, подгруппы Б – 4-кратно: через 1; 24; 48; 72 ч после введения этанола. Через 1 ч после последнего введения препаратов животных выводили из эксперимента. Крысы 1-й и 2-й групп также были разделены на две подгруппы (А и Б) для одновременного изучения с опытными группами.

На фотометре лабораторном медицинском Stat Fax 3300 (производство США, фирма Awareness Technology) определяли биохимические показатели сыворотки крови животных, свидетельствующие о функциональном состоянии печени.

Препараты для морфологических исследований готовили по стандартной методике (окраска – гематоксилин-эозин) и изучали на микроскопе (Zeiss AXIO Imager D2).

Образцы печени, отобранные с разных участков, вымораживали и растирали в жидком азоте. После чего фиксировали в растворе, предотвращающем разрушение РНК. Выделение РНК производили тризольно-фенольным методом, согласно инструкции производителя (ЗАО «Евроген», Россия). На матрице выделенной РНК проводили реакцию обратной транскрипции. Полученную кодирующую ДНК использовали для постановки количественной ПЦР в реальном времени (ЗАО «Евроген», Россия). Использовали термоциклер RotorGene (QIAGEN), интеркалирующий краситель SYBR Green.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных статистических методов (однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) при соблюдении условия нормальности распределения в выборке). Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

После воздействия этанола через 24 и 72 ч у подопытных животных наблюдали изменения биохимических показателей сыворотки крови, в частности – гипопроteinемии и дислипидемии. Причём указанные изменения были более значимыми через 72 ч после введения этанола. После коррекции препаратами «Мексидол» и ОМУ через 24, а преимущественно через 72 ч была установлена нормализация уровня ряда исследуемых биохимических показателей. Следует отметить, что эффективность ОМУ по сравнению с препаратом «Мексидол» была выше через 72 ч по следующим показателям: уровень белка, холестерина и триглицеридов [30].

При проведении морфологических исследований было установлено, что в 1-й группе крыс структура печени соответствовала норме. Определялось чёткое дольковое строение органа и радиальное расположение балок с неизменёнными гепатоцитами.

Во 2-й группе (подгруппа А) через 24 ч после введения этанола в паренхиме печени большей части животных наблюдалось увеличение печёночных долек, границы которых имели менее чёткие контуры. Выявлялась мелкокапельная вакуолизация гепатоцитов (рис. 1, а, см. на вклейке). У части животных обнаруживались участки ткани с мононуклеарными инфильтратами в перипортальной зоне без признаков гибели прилежащей паренхимы.

Через 72 ч после введения этанола (подгруппа 2Б) патоморфологические изменения в ткани печени были более выраженными. Почти у всех крыс данной подгруппы исчезло чёткое радиальное балочное построение клеток. Обнаруживалась фокальная гибель централобулярных гепатоцитов. Центральные вены были умеренно кровенаполнены, а синусоиды в основном расширены. В централобулярных зонах обнаруживалась клеточная инфильтрация (рис. 1, б, см. на вклейке).

Через 24 ч после введения этанола и коррекции препаратом «Мексидол» (подгруппа 3А) в печени крыс наблюдалось большое количество двуядерных гепатоцитов. Имелись многочисленные признаки вакуолизации (рис. 1, в). Иногда встречались мононуклеарные инфильтраты и гибель единичных гепатоцитов.

Через 72 часа после введения этанола и коррекции препаратом «Мексидол» (подгруппа 3Б) в целом было сохранено радиальное расположение балок. Гепатоциты всех зон имели чёткое ядро с ядрышком и цитоплазму без изменений. Центральная вена полнокровная, синусоиды не расширены. Практически не встречалась гибель печёночных клеток, хотя у части животных наблюдалась клеточная инфильтрация (рис. 1, г, см. на вклейке).

Через 24 ч после введения этанола и коррекции ОМУ (подгруппа 4А) паренхима печени крыс имела более чёткое строение. Гепатоциты всех зон имели чёткое ядро с одним или более ядрышками. Иногда встречались смешанные и мононуклеарные инфильтраты. Отсутствовали признаки вакуолизации и гибели печёночных клеток (рис. 1, д, см. на вклейке).

Через 72 ч после введения этанола и коррекции ОМУ (подгруппа 4Б) в структуре печени крыс, так же как и в первой группе животных (отрицательного контроля), определялись чёткое дольковое строение органа и радиальное расположение балок с визуальными неизменёнными гепатоцитами. Иногда встречались фигуры митотического деления клеток. По сравнению с другими группами реже наблюдались клеточная инфильтрация и гибель печёночных клеток (рис. 1, е, см. на вклейке).

Экспрессия гена *Chek 1* при воздействии этанола через 24 ч статистически значимо снизилась, затем (через 72 ч) вернулась практически к исходному значению (рис. 2, а). Корректирующее действие «Мексидола» не оказало статистически значимого влияния на уровень экспрессии гена *Chek 1*, тогда как ОМУ показал восстановление кратности экспрессии в обеих временных точках.

При воздействии этанола наблюдалось значимое снижение уровня экспрессии гена *Gstp1* ( $F = 9,47$ ;  $p = 0,001$ ), особенно значительное через 72 ч (рис. 2, б). При коррекции

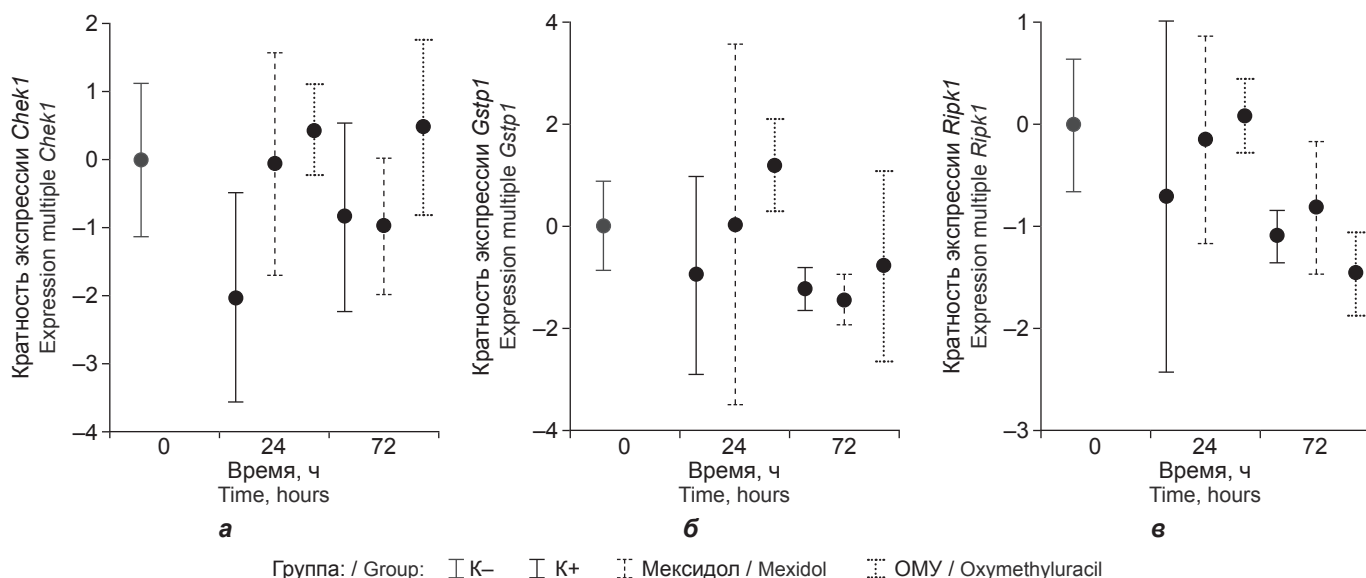


Рис. 2. Средняя кратность экспрессии гена в зависимости от времени эксперимента: а – *Chek1*; б – *Gstp1*; в – *RIPK1*.

Fig. 2. Average frequency of expression gene depending on the time of the experiment: а – *Chek1*; б – *Gstp1*; в – *RIPK1*.

«Мексидолом» и ОМУ уровень экспрессии данного гена повысился, затем (через 72 ч) упал ниже исходного уровня. Однако эти различия не достигли статистической значимости ( $F = 2,92$ ;  $p = 0,073$ ).

При воздействии этанола снижение уровня экспрессии гена *RIPK1* у крыс было статистически незначимо (рис. 2, в;  $F = 1,991$ ;  $p = 0,158$ ). Начальный уровень экспрессии составил  $0 \pm 0,3$ , через 24 ч составил  $-0,697 \pm 0,71$ , через 72 ч уровень экспрессии гена составил  $-1,09 \pm 0,11$ .

При лечении отравления этанолом препаратом «Мексидол» уровень экспрессии гена *RIPK1* незначительно снизился (рис. 2, в;  $F = 1,533$ ;  $p = 0,236$ ). Начальный уровень экспрессии составил  $0 \pm 0,3$ , через 24 ч он снизился до  $-0,14 \pm 0,39$ , через 72 ч наблюдалось дальнейшее снижение уровня экспрессии до  $-0,81 \pm 0,27$ .

При лечении с использованием ОМУ отравления этанолом уровень экспрессии гена снизился статистически значимо (см. рис. 2, в;  $F = 5,694$ ;  $p = 0,01$ ). Начальный уровень экспрессии составил  $0 \pm 0,3$ , через 24 ч составил  $0,09 \pm 0,15$ , через 72 ч уровень экспрессии гена составил  $-1,46 \pm 0,15$ . Таким образом, уровень экспрессии гена через 72 ч после заправки был значимо снижен как по сравнению с начальным уровнем ( $p = 0,001$ ), так и по сравнению с уровнем через 24 ч ( $p < 0,001$ ).

Согласно полученным результатам, при отравлении этанолом наблюдается незначительное снижение уровня экспрессии гена *RIPK1*. Наиболее значимо уровень экспрессии снизился при коррекции ОМУ. По снижению кратности экспрессии данного гена можно судить о замедлении процессов некроза и подавлении продукции АФК в клетках печени и, как следствие, о корректирующем эффекте ОМУ при отравлении этанолом.

## Обсуждение

Несмотря на большое количество работ, посвящённых вопросам острых отравлений этанолом, по-прежнему остаётся актуальным поиск новых эффективных средств их коррекции.

При воздействии на организм экспериментальных животных (аутбредные крысы-самцы) этанола в дозе 4 г/кг массы тела были установлены изменения биохимических показателей сыворотки крови в виде гипопроteinемии и дислипидемии. Более значимые изменения наблюдались

через 72 ч после введения этанола. Коррекция препаратами «Мексидол» и ОМУ привела к их нормализации. Через 72 ч после воздействия токсиканта эффективность ОМУ превосходила препарат «Мексидол»: уровень белка, холестерина и триглицеридов приближался к значениям группы отрицательного контроля [30].

Проведённые морфологические исследования показали, что при остром однократном воздействии этанола в печени крыс происходят патологические процессы: нарушается радиальное расположение клеток, происходит расширение синусоид, клеточная инфильтрация и вакуолизация гепатоцитов. Через 72 ч после введения этанола патоморфологические изменения в ткани печени были более выраженными: наблюдалась фокальная гибель центролобулярных гепатоцитов. В целом возникающие патологические изменения можно расценить как острый воспалительный процесс.

На обеих временных точках коррекция ОМУ оказалась более эффективной по сравнению с препаратом «Мексидол», что проявлялось в меньшей интенсивности повреждения паренхимы печени. Так, у животных, получавших ОМУ, реже наблюдались клеточная инфильтрация и гибель гепатоцитов.

Корректирующее действие «Мексидола» не оказало статистически значимого влияния на уровень экспрессии гена *Chek 1*, тогда как ОМУ показал восстановление кратности экспрессии в обеих временных точках.

Определение уровня экспрессии гена *Gstp1* не выявило статистически значимых различий при коррекции «Мексидолом» и ОМУ.

При остром воздействии этанола наблюдалось незначительное снижение уровня экспрессии гена *RIPK1*. Наиболее значимо уровень экспрессии этого гена снизился при коррекции ОМУ. Снижение кратности экспрессии данного гена может свидетельствовать о замедлении процессов некроза и подавлении продукции АФК в клетках печени и, как следствие, о корректирующем эффекте ОМУ при данном виде интоксикации.

## Заключение

На основании комплекса проведённых биохимических, морфологических и генетических исследований можно заключить, что при остром воздействии этанола корректирующее действие ОМУ выражено сильнее, чем «Мексидола» (этилметилгидроксипиридина сукцината).

## Литература

(п.п. 2, 4–8, 13–26 см. References)

1. Лужников Е.А., ред. *Медицинская токсикология: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
3. Башарин В.А., Носов А.В. Коррекция нарушений потребления кислорода при тяжелых отравлениях нейротропными ядами. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2008; (3): 30–43.
9. Конопля А.И., Локтионов А.Л., Дудка В.В., Долгарева С.А., Сорokin А.В., Бушмина О.Н. Хроническая интоксикация этанолом: метаболические изменения, коррекция нарушений. *Токсикологический вестник*. 2015; (5): 25–30.
10. 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; (2): 23–4.
11. Доркина Е.Г., Оганесян Э.Т., Сергеева Е.О., Парфентьева Е.П., Скульте И.В., Вашенко Е.С. и соавт. Изменение некоторых биохимических показателей у крыс при остром алкогольном отравлении и действии биофлавоноидов. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции сборник научных трудов*. Пятигорск; 2006: 347–9.
12. Бибик Е.Ю., Кривокольско Б.С., Бурдейная А.А., Демченко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В. и соавт. Влияние частично гидрированных пиридино, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 106–14. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114>
27. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112(1): 45–8.
28. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.А., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиридина на моделях токсического поражения печени: обзор. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; (3): 88–98.
29. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р. *Гепатопротекция с применением оксиметилурацила. Информационно-методическое письмо*. Уфа; 2013.
30. Тимашева Г.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Мухаммадиева Г.Ф. и соавт. Характер метаболических изменений у экспериментальных животных при острой алкогольной интоксикации и ее коррекции препаратами. *Медицина труда и экология человека*. 2020; (3): 114–21. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10315>

## References

1. Luzhnikov E.A., eds. *Medical Toxicology: National Guidelines [Meditsinskaya toksikologiya: Natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (in Russian)
2. Dobbs M.R. *Clinical Neurotoxicology. Syndromes, Substances, Environments*. Philadelphia; 2009.
3. Basharin V.A., Nosov A.V. The correction of oxygen consumption malfunctions at heavy poisonings by neurotoxicants. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2008; (3): 30–43. (in Russian)
4. Onyesom E., Anosike E.O. Changes in rabbit liver function markers after chronic exposure to ethanol. *Asian J. Biochem.* 2007; 2: 337–42. <https://dx.doi.org/10.3923/ajb.2007.337.342>
5. Zhong W., Zhao Y., Sun X., Song Z., McClain C.J., Zhou Z. Dietary zinc deficiency exaggerates ethanol-induced liver injury in mice: Involvement of intrahepatic and extrahepatic factors. *PLoS One*. 2013; 8(10): e76522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076522>
6. Zima T., Fialová L., Mestek O., Janebová M., Krkovicová J., Malbohan I., et al. Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases. *J. Biomed. Sci.* 2001; 8(1): 59–70. <https://doi.org/10.1007/bf02255972>
7. Saravanan N., Nalini N. Hemidesmus indicus Protects against ethanol-induced liver toxicity. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2008; 13(1): 20–37. <https://doi.org/10.2478/s11658-007-0032-z>
8. Baldi E., Burra P., Plebani M., Salvagnini M. Serum malondialdehyde and mitochondrial aspartate aminotransferase activity as markers of chronic alcohol intake and alcoholic liver disease. *Ital. J. Gastroenterol.* 1993; 25(8): 429–32.
9. Konoply A.I., Loktionov A.L., Dudka V.V., Dolgarova S.A., Sorokin A.V., Bushmina O.N. Chronic intoxication with ethanol: Metabolic changes, correction of disturbances. *Toksikologicheskii vestnik*. 2015; (5): 25–30. (in Russian)
10. 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 Grodenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2007; (2): 23–4. (in Russian)
11. Dorkina E.G., Oganesyana E.T., Sergeeva E.O., Parfent'eva E.P., Skul'te I.V., Vashchenko E.S., et al. Changes in some biochemical parameters in rats with acute alcohol poisoning and the action of bioflavonoids. In: *Development, Research and Marketing of New Pharmaceutical Products Collection of Scientific Papers [Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmatsevticheskoy produkt-sii sbornik nauchnykh trudov]*. Pyatigorsk; 2006: 347–9. (in Russian)
12. Bibik E.Yu., Krivokolysko B.S., Burdeynaya A.A., Demchenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., et al. Effects of partially hydrogenated pyridines (cyanothioacetamide derivatives) on the blood of rats with combined paracetamol-alcoholic liver injury. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2019; 26(2): 106–14. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114> (in Russian)
13. Beck H., Nähse V., Larsen M.S., Groth P., Clancy T., Lees M., et al. Regulators of cyclin dependent kinases are crucial for maintaining genome integrity in S phase. *J. Cell Biol.* 2010; 188(5): 629–38. <https://doi.org/10.1083/jcb.200905059>
14. Vahid Zarezade, Jalal Moludi, Mostafa Mostafazadeh, Mohammad Mohammadi and Ali Veisi. *Avicenna J. Phytomed.* 2018; 8(1): 51–62.
15. Dadkhah A., Fatemi F., Ababzadeh S., Roshanaei K., Alipour M., Tabrizi B.S. Potential preventive role of Iranian Achillea wilhelmssii C. Koch essential oils in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Bot. Stud.* 2014; 55(1): 37. <https://doi.org/10.1186/1999-3110-55-37>
16. Hasanein P., Sharifi M. Effects of rosmarinic acid on acetaminophen-induced hepatotoxicity in male Wistar rats. *Pharm. Biol.* 2017; 55(1): 1809–16. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1331248>
17. Yu Y., Fuscoe J.C., Zhao C., Guo C., Jia M., Qing T., et al. A rat RNA-Seq transcriptomic BodyMap across 11 organs and 4 developmental stages. *Nat. Commun.* 2014; 5: 3230. <https://doi.org/10.1038/ncomms4230>
18. Fagerberg L., Hallström B.M., Oksvold P., Kampf C., Djureinovic D., Odeberg J., et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol. Cell. Proteomics*. 2014; 13(2): 397–406. <https://doi.org/10.1074/mcp.m113.035600>
19. Henderson C.J., McLaren A.W., Wolf C.R. In vivo regulation of human glutathione transferase GSTP1 by chemopreventive agents. *Cancer Res.* 2014; 74(16): 4378–87. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.ccr-14-0792>
20. Fadaka A.O., Bakare O.O., Sibuyi N.R.S., Klein A. Gene expression alterations and molecular analysis of CHEK1 in solid tumors. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(3): 662. <https://doi.org/10.3390/cancers12030662>
21. Li H., Wang Y., Yang H., Zhang Y., Xing L., Wang J., et al. Furosin, a Maillard reaction product, triggers necroptosis in hepatocytes by regulating the RIPK1/RIPK3/MLKL pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10): 2388. <https://doi.org/10.3390/ijms20102388>
22. Qian Z., Shuying W., Ranran D. Inhibitory effects of JQ1 on listeria monocytogenes-induced acute liver injury by blocking BRD4/RIPK1 axis. *Biomed. Pharmacother.* 2020; 125: 109818. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109818>
23. Fillion A., Piquet-Pellorce C., Le Seyec J., Farooq M., Genet V., Lucas-Clerc C., et al. RIPK1 protects from TNF- $\alpha$ -mediated liver damage during hepatitis. *Cell Death Dis.* 2016; 7(11): e2462. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.362>
24. Takemoto K., Hatano E., Iwaisako K., Takeiri M., Noma N., Ohmae S., et al. Necrostatin-1 protects against reactive oxygen species (ROS)-induced hepatotoxicity in acetaminophen-induced acute liver failure. *FEBS Open Bio.* 2014; 4: 777–87. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2014.08.007>
25. Qian Z., Shuying W., Ranran D. Inhibitory effects of JQ1 on listeria monocytogenes-induced acute liver injury by blocking BRD4/RIPK1 axis. *Biomed. Pharmacother.* 2020; 125: 109818. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109818>
26. Parés A., Mas A. Extracorporeal liver support in severe alcoholic hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(25): 8011–7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8011>
27. Shiлов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В. Characteristics of the pharmacological treatment of toxic liver damage in patients with an alcohol abused syndrome and an acute severe ethanol poison. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112(1): 45–8. (in Russian)
28. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.А., Гимадиева А.Р. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives using models of the toxically damaged liver: A review. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016; (3): 88–98. (in Russian)
29. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р. *Hepatoprotection with the Use of Oxymethyluracil. Information and Methodological Letter [Gepatoprotektsiya s primeneniem oksimetiluratsila. Informatsionno-metodicheskoe pis'mo]*. Ufa; 2013. (in Russian)
30. Timasheva G.V., Karimov D.O., Repina E.F., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Mukhammadiyeva G.F., et al. Character of metabolic changes in experimental animals exposed to acute alcoholic intoxication and its correction with drugs. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2020; (3): 114–21. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10315> (in Russian)