

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Репина Э.Ф.¹, Каримов Д.О.¹, Байгильдин С.С.¹, Тимашева Г.В.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹,
Гимадиева А.Р.², Мусина Л.А.³, Смолянкин Д.А.¹

Морфологические изменения паренхиматозных органов лабораторных животных при остром воздействии тетрахлорметана

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

²ФГБУН «Уфимский Институт химии» УФИЦ РАН, 450054, Уфа;

³ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, 450075, Уфа

Введение. Среди неинфекционных заболеваний одно из ведущих мест принадлежит патологиям, вызванным действием промышленных токсикантов. В связи с этим поиск препаратов для профилактики и лечения различных интоксикаций — одна из приоритетных задач здравоохранения. Лечение интоксикаций с помощью препаратов, обладающих антиоксидантной и противогипоксической активностью, является более эффективным.

Цель исследования — изучить морфологические изменения в паренхиматозных органах (печень, почки, поджелудочная железа) при остром воздействии высоких доз тетрахлорметана и оценить эффективность их коррекции новой композицией оксиметиурацила с аскорбиновой кислотой.

Материал и методы. Композиция 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой впервые синтезирована в Уфимском Институте химии УФИЦ РАН. На модели острого токсического поражения печени лабораторных животных тетрахлорметаном изучено профилактическое действие нового препарата в сравнении с «Гептором». Проведены морфологические исследования печени, поджелудочной железы и почек лабораторных животных.

Результаты. Проведённые исследования показали, что новая композиция 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой в режиме профилактического введения оказывает защитное действие на структуру паренхиматозных органов при острой интоксикации тетрахлорметаном, сопоставимое с препаратом «Гептор» (возможно, и превосходящее). Однако репаративные свойства отмечены только у препарата «Гептор».

Заключение. Сравнительная оценка морфологических изменений в паренхиматозных органах при остром воздействии высоких доз тетрахлорметана свидетельствует о защитном действии композиции 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой в режиме профилактического введения, сопоставимое с препаратом «Гептор» (возможно, и превосходящее).

К л ю ч е в ы е с л о в а : острое токсическое поражение печени; тетрахлорметан; композиция 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой; «Гептор»; морфологические изменения; печень; поджелудочная железа; почки.

Для цитирования: Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Байгильдин С.С., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Гимадиева А.Р., Мусина Л.А., Смолянкин Д.А. Морфологические изменения паренхиматозных органов лабораторных животных при остром воздействии тетрахлорметана. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (9): 1001-1006. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1001-1006>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проведена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения» на 2011–2015 гг. по теме 3.2, № гос. регистрации 01201180369. Синтез композиции 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой выполнен в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИЦ РАН (№ гос. регистрации АААА-А19-119011790021-4).

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Репина Э.Ф., Каримов Д.О.; сбор и обработка материала — Байгильдин С.С., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Гимадиева А.Р., Мусина Л.А., Смолянкин Д.А.; статистическая обработка — Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю.; написание текста — Репина Э.Ф.; редактирование — Каримов Д.О.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Поступила 30.06.2020

Принята к печати 18.09.2020

Опубликована 20.10.2020

Elvira F. Repina¹, Denis O. Karimov¹, Samat S. Baygildin¹, Gulnara V. Timasheva¹,
Nadezhda Yu. Khusnutdinova¹, Alfiya R. Gimadieva², Lyalya A. Musina³, Denis A. Smolyankin¹

Morphological changes in parenchymal organs of laboratory animals in acute effect of carbon tetrachloride

¹Ufa research institute of occupational health and human ecology, Ufa, 450106, Russia;

²Ufa Institute of Chemistry Ufa Federal Research Center of RAS, 450054, Ufa, Russia;

³All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, 450075, Ufa, Russia

Introduction. Among noninfectious diseases, one of the leading places belongs to pathologies caused by the action of industrial toxicants. In this regard, the search for drugs for the prevention and treatment of various intoxications is one of the priority tasks of public health. Treatment of intoxication with drugs with antioxidant and antihypoxic activity is more effective.

The aim of this study was to investigate morphological changes in parenchymal organs (liver, kidneys, and pancreas) under acute exposure to high doses of carbon tetrachloride and to evaluate the effectiveness of their correction with a new composition of oxymethyluracil with ascorbic acid.

Material and methods. *The composition of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid was first synthesized at the Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, RAS. The preventive effect of the new drug was studied in comparison with “Heptor” on the carbon tetrachloride-induced liver injury model. Morphological studies of the liver, pancreas, and kidneys of laboratory animals were carried out.*

Results. *Studies have shown the prophylactic administration of new composition of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid to have a protective effect on the structure of parenchymal organs in acute carbon tetrachloride intoxication, comparable to the drug “Heptor” (possibly superior). However, reparative properties were observed only in the drug “Heptor”.*

Conclusion. *Comparative estimation of morphological changes in parenchymal organs under acute exposure to high doses of carbon tetrachloride indicates the protective effect of prophylactic administration of the composition of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid, comparable to the drug “Heptor” (possibly superior).*

К е у о р д s : *acute toxic liver damage; carbon tetrachloride; composition of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid; “Heptor”; morphological changes; liver; pancreas; kidneys.*

For citation: Repina E.F., Karimov D.O., Baygildin S.S., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Gimadieva A.R., Musina L.A., Smolyankin D.A. Morphological changes in parenchymal organs of laboratory animals in acute effect of carbon tetrachloride. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99 (9): 1001-1006. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1001-1006> (In Russ.)

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

Information about the authors:

Repina E.F., <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>; Karimov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>; Baigildin S.S., <https://orcid.org/0000-0002-1856-3173>; Timasheva G.V., <https://orcid.org/0000-0003-2435-6939>; Khusnutdinova N.Y., <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180>; Gimadieva A.R., <https://orcid.org/0000-0002-2995-310X>; Musina L.A., <https://orcid.org/0000-0003-1237-9284>; Smolyankin D.A., <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>

Conflict of Interest. The authors of the article have no conflict of interest.

Acknowledgment. The work was carried out at the expense of a grant for the implementation of a state task within the framework of the industry research program of Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare “Hygienic justification for minimizing risks to public health” for 2011-2015 on the topic 3.2, no. state. registration 01201180369. Synthesis of a 5-hydroxy-6-methyluracil composition with ascorbic acid was performed in accordance with the research plan of the Ufa Institute of chemistry of the Russian Academy of Sciences (state no. registration AAAA-A19-119011790021-4).

Contribution: research concept and design – Repina E.F., Karimov D.O.; collection and processing of material – Baygildin S.S., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Gimadieva A.R., Musina L.A., Smolyankin D.A.; statistical processing – Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu.; text writing – Repina E.F., Karimov D.O.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Received: June 30, 2020

Accepted: September 18, 2020

Published: October 20, 2020

Введение

Среди неинфекционных заболеваний одно из ведущих мест принадлежит патологиям, вызванным действием промышленных токсикантов [1, 2]. Это требует всё более частого назначения препаратов, основной функцией которых является профилактика и лечение различных интоксикаций. В связи с этим поиск таких препаратов – одна из приоритетных задач здравоохранения [3].

Тетрахлорметан как модельный токсикант широко используется в экспериментальной медицине и токсикологии [4, 5]. Даже непродолжительное поступление высоких доз тетрахлорметана вызывает серьёзные нарушения в функциональном состоянии различных органов и систем [6–8].

Свободные радикалы играют первостепенную роль в патогенезе химического поражения организма [9–15], а повреждение вследствие этого мембранных клеточных структур сопровождается изменением активности внутриклеточных ферментов, снижением синтеза АТФ [16–20]. Коррекция избыточной активации процессов свободнорадикального окисления и недостаточности систем антиоксидантной защиты с помощью препаратов, обладающих антиоксидантной и противогипоксической активностью, является более эффективной. Протекторное действие указанных фармакологических средств, сочетающих оба вида активности, является наиболее универсальным. Поэтому изучение их влияния на перекисное окисление липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) является актуальным [21].

Таким образом, препараты, обладающие антиоксидантными и антигипоксическими свойствами, могут оказывать средствами патогенетического лечения токсических поражений организма. Известно, например, что эффективность многих лекарственных средств впоследствии объяснена обнаруженными у них антиоксидантными свойствами [11, 12, 22–24].

Среди производных пиримидина высоким защитным эффектом обладает препарат оксиметилурацил, его ближайшие аналоги, а также некоторые комплексные соединения сукцината и производных пиримидина с высокой антирадикальной и антиоксидантной активностью [25–27].

Известно, что аскорбиновая кислота обладает антигипоксическим действием при применении в сочетании с кокарбоксилазой и рибофлавином [28]. Однако сама аскорбиновая кислота, применяемая в виде монотерапии и в больших дозах, может вызывать аскорбатзависимое ПОЛ, гемолиз эритроцитов, гипергликемию и глюкозурию, диспепсические расстройства, геморрагии, прерывание беременности, мочекаменную болезнь, повышение возбудимости ЦНС [29].

Антигипоксические свойства установлены экспериментально у новой композиции оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой, обладающей низкой токсичностью [30].

Печень является одним из важнейших органов детоксикации и метаболизма. Именно в печени обезвреживаются большинство эндогенных и экзогенных токсинов. В число её функций входит также метаболизм холестерина и сахара. Клетки печени окисляют жирорастворимые токсины, превращая их в водорастворимые, которые в свою очередь выводятся почками. Ферментативные функции поджелудочной железы также тесно связаны с функциональным состоянием печени. Учитывая общие механизмы токсического действия химических веществ на различные органы, авторам представлялось актуальным изучить возможность коррекции возникающих патологических изменений внутренних органов с использованием новой композиции оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой.

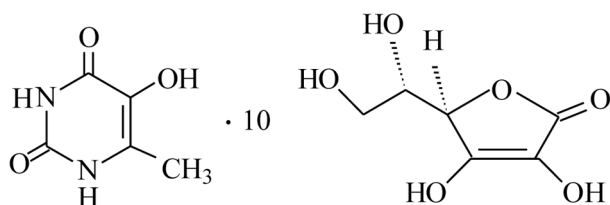
Цель настоящего исследования – изучить морфологические изменения в паренхиматозных органах (печень, почки, поджелудочная железа) при остром воздействии высоких доз тетрахлорметана и оценить эффективность их коррекции новой композицией оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой.

Дизайн исследования

Группа	Препарат <i>per os</i> , за 2 ч до введения токсиканта, в течение 6 дней	Доза препарата, мг/кг массы тела	Контрольное вещество/токсикант, подкожно в течение 4 дней	Доза токсиканта, г/кг массы тела или объём	Эвтаназия, забор материала, день
1-я	–	–	Оливковое масло	Эквивалентный объём	7-й
2-я	–	–	50% раствор тетрахлорметана	2	7-й
3-я	Композиция	50	50% раствор тетрахлорметана	2	7-й
4-я	«Гептор»	В дозах, рекомендуемых производителем	50% раствор тетрахлорметана	2	7-й

Материал и методы

Композиция 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой (далее – композиция) впервые синтезирована в Уфимском Институте химии УФИЦ РАН. Ниже представлены структурные формулы её компонентов.



В 500 мл дистиллированной воды последовательно растворяли 25 г (0,142 моль) аскорбиновой кислоты и 4 г (0,0142 моль) 5-гидрокси-6-метилурацила. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре 60–70 °С в течение 2–3 ч, охлаждали. Растворитель упаривали при пониженном давлении и получали 28,42 г (98%) комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой (1) в виде кристаллов белого цвета [31].

Экспериментальные исследования проведены в ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» под руководством ведущего научного сотрудника отдела токсикологии д.м.н., профессора В.А. Мышкина. Использованы белые аутбредные крысы-самцы (ФГУП «ПЛЖ «Рапполово») с массой тела 180–200 г. Животные получали сухой сбалансированный комбикорм «Чара» производства фирмы ООО «МультиТорг» (Россия) и воду в режиме неограниченного доступа. Для содержания использовали сертифицированный подстилочный материал Рехофикс МК 2000 производства компании Й. РЕТТЕНМАЙЕР унд Зёне ГмбХ + КоКГ (Германия), поставщик ООО «Реттенмайер Рус» (Россия). Крыс в количестве 24 голов методом случайной выборки разделили на 4 группы и содержали в клетках по 6 особей при температуре воздуха 21 ± 1 °С.

Модель острого токсического поражения печени лабораторных животных воспроизводили по методике, приведённой в литературе [32]. В качестве токсиканта использовали 50% раствор тетрахлорметана, носителя и контрольного вещества (отрицательный контроль) – рафинированное оливковое масло, реализуемое в торговой сети. Препаратом сравнения служил лекарственный препарат «Гептор» (производитель ОАО «Верофарм», Россия). Дизайн исследования представлен в таблице.

Проведение и вывод животных из эксперимента проводили с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и требований «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755). Животных выводили из эксперимента путём эвтаназии с применением углекислого газа с последующей декапитацией.

После вскрытия животных печень, поджелудочную железу и почки извлекали и фиксировали в 10% растворе ней-

трального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов [33]. Срезы органов окрашивали гематоксилином и эозином. Изготовленные препараты изучали в светооптическом микроскопе Leica DMD 108 (Германия). Окуляр $\times 10$, объектив $\times 10$, $\times 20$. Сравнительный анализ полученных результатов проводили по комплексу морфологических признаков:

- проявлениям повреждения паренхимы (некротические и некробиотические морфологические признаки, распространённость, форма дистрофии);
- наличию и характеру стромальных клеточных реакций;
- характеру и степени выраженности компенсаторно-приспособительных процессов.

Результаты

При проведении морфологических исследований установлено, что в 1-й группе крыс структура печени соответствовала норме: орган был покрыт глассоновой капсулой в виде тонкой соединительнотканной полоски, отдающей в глубь органа тонкие прослойки, разделяющие паренхиму печени на дольки. Границы печёночных долек определялись только по расположению центральных вен, а также междольковых сосудов и желчных протоков, вместе составляющих «триады», характерные для печени млекопитающих.

В паренхиме печени крыс 2-й группы, которых подвергли интоксикации тетрахлорметаном, выявляли выраженные патоморфологические изменения. Гепатоциты в большинстве случаев были в состоянии мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии, наблюдали лимфоцитарную инфильтрацию. Определяли обширные очаги некроза с воспалительными инфильтратами. В неповреждённых частях печени увеличивалось число высокоплоидных клеток. Таким образом, на гистологических препаратах печени крыс данной группы выявляли патоморфологические признаки средней и тяжёлой степени токсического гепатита.

У части крыс 3-й группы патологические изменения в печени были довольно выраженными. Выявляли признаки нарушения белкового и жирового обменов. Хотя и сохранялись гепатоциты вокруг портальных трактов, в гепатоцитах центральнобулярных зон определяли выраженные деструктивные изменения. Многие внутридольковые и междольковые сосуды расширены и кровенаполнены. Но при имеющихся патологических изменениях зоны непосредственно вокруг портальных трактов состояли из неразрушенных гепатоцитов с розовой цитоплазмой и ровными округлыми светлыми ядрами. У другой части животных печёночные дольки хорошо определялись по расположению центральных вен и портальных трактов. Изменения касались только цитоплазмы клеток, размеры ядер и их структура оставались неизменными. Вокруг портальных трактов выявляли зоны неизменённых гепатоцитов. Иногда в паренхиме печени встречали небольшие по размерам лимфоцитарные инфильтраты (рис. 1, см. на вклейке).

В 4-й группе животных, подвергавшихся воздействию тетрахлорметана на фоне профилактического введения ле-

картвенного препарата «Гептор», наблюдали в основном крупнокапельную жировую дистрофию, стаз крови в сосудах печени, пролиферацию междольковой соединительной ткани (рис. 2, см. на вклейке). Таким образом, на гистологических препаратах у большинства крыс данной группы патологические изменения паренхимы печени были достаточно выраженными, хотя часть гепатоцитов вокруг портальных трактов сохраняла свою структуру.

Анализ морфологических изменений в поджелудочной железе показал, что в 1-й группе животных структура органа соответствовала норме. Ацинусы состояли из ацинарных клеток, в которых определялись небольшие округлые ядра с 1–2 небольшими ядрышками.

После отравления тетрахлорметаном у большинства крыс 2-й группы морфологически выявлено сохранение общего дольчатого строения поджелудочной железы в центральных зонах. Периферические отделы отдельных долек отличались признаками разобщения ацинусов и воспалительной лимфоцитарной инфильтрацией межацинарных пространств, гиперплазией эпителиоцитов протоков, полнокровием внутридольковых сосудов. Отмечали полиморфизм ацинусов в таких дольках: одни сохраняли обычную форму, другие были маленькими, деформированными, третьи состояли из ацинарных и недифференцированных эпителиальных клеток. Сильно выраженных морфологических изменений в виде некроза панкреатических клеток и склероза паренхимы не выявлено.

В группе животных, получавших в профилактическом режиме изучаемую композицию, определяли относительно слабо выраженные дистрофические изменения клеток поджелудочной железы. Железа полностью сохраняла крупнодольчатое строение. Островки Лангерганса выделялись в паренхиме в виде клеточных скоплений, отличающихся от окружающих ацинусов своей бледной окраской. Размеры островков варьировали. О патологии свидетельствовали лишь следующие морфологические признаки: расширение и кровенаполнение внутридольковых капилляров, расширение крупных секреторных протоков и крупных сосудов в дольках с периваскулярным отёком (рис. 3, см. на вклейке).

В группе сравнения («Гептор») в центральных зонах определялись ацинусы с сохранившейся структурой с относительно чёткими границами, одинаковых размеров. Между ацинусами выявлялись узкие синусоиды. Клетки содержали небольшие округлые ядра с 1–2 ядрышками. Секреторная деятельность клеток не нарушена. На периферии долек ациноциты были полиморфными. Хорошо выявлялись признаки выраженных дистрофических изменений ациноцитов вплоть до атрофии клеток (рис. 4, см. на вклейке). В таких участках выработка секрета была явно нарушена. Многие расширенные крупные междольковые сосуды кровенаполнены. Островков Лангерганса выявлялось немного. В сохранившихся островках эндокринных клеток выявляется типичная структура. Характерной особенностью для данной группы крыс в отличие от всех других групп животных являлось присутствие в паренхиме поджелудочной железы многочисленных фигур митозов. Они выявлялись практически во всех дольках поджелудочной железы. Таким образом, в поджелудочной железе экспериментальных крыс опытной 4-й группы наряду с признаками выраженных дистрофических и деструктивных изменений ациноцитов, сопровождающихся воспалительными инфильтратами, выявлены признаки репаративных процессов, выражающихся в митотическом делении клеток.

Морфологическое строение почек лабораторных животных 1-й группы (отрицательный контроль) также соответствовало норме.

У крыс 2-й контрольной группы после отравления тетрахлорметаном почки сохраняли общую структуру, хорошо определялось и корковое, и мозговое вещество. Границы между ними чётко просматривались, так же как и внутрен-

няя конусообразная часть почки — сосочек мозгового вещества. Но на больших увеличениях под микроскопом выявлены заметные патоморфологические изменения, особенно в корковом веществе. В отдельных почечных тельцах были более расширены по сравнению с нормой полости (в которые поступает первичная моча) между наружной и внутренней стенками капсулы. Если большинство проксимальных канальцев сохраняли средний диаметр просветов, то дистальные канальцы были часто расширены. Внутри них просматривалась жидкость со скоплениями воспалительных клеток. Почечные тельца в отдельных участках коркового вещества выглядели сморщенными. Таким образом, у крыс после отравления тетрахлорметаном сохранялась общая структура почек, но при этом выявлены отдельные патоморфологические изменения на клеточном уровне в виде дистрофических изменений клеток проксимальных и дистальных канальцев, а также застойных явлений.

У крыс 3-й группы общая структура почек также сохранялась. Границы между корковым и мозговым веществом просматривались хорошо. В корковом веществе в большинстве почечных тельцах имели нормальную структуру. Но в отдельных участках коркового вещества клетки проксимальных и дистальных канальцев имели признаки дистрофических изменений. Очертания клеток плохо просматривались, цитоплазма разрежалась и просветлялась вокруг уплотнившихся базофильных удлинённых ядер (рис. 5, см. на вклейке). Вокруг венозных сосудов выявлен отёк, также определены периваскулярные крупноклеточные инфильтраты. В мозговом веществе почек в отдельных зонах между извилинами частями проксимальных и дистальных канальцев определены небольшие скопления эритроцитов, но в большей части структура их была в норме. Структура почечного сосочка видимо не изменялась. Таким образом, у крыс 3-й группы общая структура почек сохранялась, но при этом определялись слабо выраженные дистрофические изменения клеток дистальных и проксимальных канальцев в корковом веществе и признаки слабо выраженных отёчных явлений канальцев и собирательных протоков.

У крыс группы, получавшей «Гептор», патоморфологические изменения оказались более выраженными, чем в предыдущей группе, хотя границы между корковым и мозговым веществом хорошо просматривались. Местами между мозговыми лучами в почечном лабиринте выявлялись признаки выраженных застойных явлений, сопровождающихся деструкцией клеток прилежащих к этим зонам проксимальных и дистальных канальцев. В корковом веществе большинство почечных телец имели нормальную структуру. Проксимальные и дистальные канальцы в основном сохраняли средний диаметр просветов, но в отдельных участках клетки канальцев подвергались дистрофическим изменениям (рис. 6, см. на вклейке). В почечном сосочке в средней части определялись застойные явления. Конечные крупные собирательные протоки почечного сосочка были заметно расширены.

Обсуждение

Результаты проведённых исследований показали, что новая композиция 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой в режиме профилактического введения оказывает защитное действие на структуру паренхиматозных органов при острой интоксикации тетрахлорметаном, сопоставимое с препаратом «Гептор» (возможно, и превосходящее). Однако репаративные свойства отмечены только у препарата «Гептор». Видимо, это связано с особенностями механизма его действия. Известно, что адеметионин участвует в биологических реакциях трансметилирования (донатор метильной группы) — молекула S-аденозил-L-метионина (адеметионин) является донатором метильной группы в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран; участвует в реакциях транссульфатирования как предшественник

цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), ко-энзима ацетилирования. Повышает содержание глутамина в печени; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализует метаболические реакции в печени. Кроме декарбонирования, участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов – путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов).

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований по поиску и оценке антиоксидантной, в том числе антигипоксической и антигипоксической эффективности препаратов на основе комплексных соединений полифункциональных дикарбоновых кислот с произ-

водными пиримидина на различных моделях интоксикации в режимах профилактической, сопроводительной и восстановительной коррекции.

Заключение

Сравнительная оценка морфологических изменений в паренхиматозных органах при остром воздействии высоких доз тетрахлорметана свидетельствует о защитном действии композиции 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой в режиме профилактического введения, сопоставимом с препаратом «Гептор» (возможно, и превосходящем).

Литература

(п.п. 1, 2, 11, 12, 16 см. References)

- Выштакалюк А.Б., Семенов В.Э., Зобов В.В., Галямединова И.В., Гумарова Л.Ф., Парфенов А.А. и соавт. Синтез и первичная оценка гепатопротективных свойств новых производных пиримидинового ряда. *Биоорганическая химия*. 2017; 43(5): 572–80. <https://doi.org/10.7868/S0132342317040170>
- Блюгер А.Ф. *Тайны и парадоксы печени (Азбука гепатологии)*. М.: Знание; 1988.
- Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. *Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс)*. Уфа; 2012.
- Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Чучалин В.С., Саратиков А.С. Роль перекисного окисления липидов в механизме пролиферации фиброзной ткани печени при экспериментальном хроническом гепатите. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1996; (2): 37–9.
- Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Влияние гепатопротекторов, содержащих фосфолипиды, на зависимость от цитохрома P-450 антиоксидантную функцию печени при экспериментальном токсическом гепатите. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999; 127(4): 392–4.
- Шилова И.В., Краснов Е.А., Сулов Н.И. Гепатозащитные свойства фракций экстракта лабазника вязолистного при экспериментальном токсическом гепатите. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008; 146(7): 54–7.
- Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002; (4): 21–5.
- Скворцов В.В. Peroxidация липидов и антиоксидантная система в гепатологии. *Гепатология*. 2003; (3): 7–13.
- Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Актуальные направления применения мексидола. В кн.: *Сборник трудов национальной научно-практической конференции «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека»*. Смоленск; 2001: 191–2.
- Мышкин В.А., Еникеев Д.А. *Преодоление гепатотоксичности антиоксидантами: реальность и перспективы*. Уфа: Полиграфдизайн; 2014.
- Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О. *Экспериментальная фармакокоррекция токсических поражений печени антиоксидантами*. Уфа: Принт-2; 2016.
- Биленко М.В. *Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения)*. М.: Медицина; 1989.
- Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксиканты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001; 64(3): 76–80.
- Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2000; (9): 3–12.
- Лукьянова Л.Д. Фармакологическая коррекция митохондриальной дисфункции при гипоксии. В кн.: Ушаков И.Б., Лукьянова Л.Д., ред.
- Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты*. М.: Истоки; 2004: 456–87.
- Мышкин В.А., Савлуков А.И., Срубиллин Д.В., Репина Э.Ф., Яхина М.Р., Кузнецов И.Е. Бинарный подход к фармакологической коррекции окислительного стресса в условиях острой гипоксии, моделируемой нитритом натрия. В кн.: *Актуальные вопросы профпатологии, гигиены и экологии человека. Материалы XLV научно-практической конференции с международным участием и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии»*. Кемерово: Примула; 2010: 137–9.
- Скакун Н.П. Поражение печени четыреххлористым углеродом. М.; 1989
- Скакун Н.П., Мосейчук И.П., Гиль Л.Л. Эффективность антиоксидантов при комбинированном поражении печени четыреххлористым углеродом и этанолом. *Фармакология и токсикология*. 1987; 50(3): 97–9.
- Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Новые гепатопротекторы природного происхождения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1995; 58(1): 8–11.
- Мышкин В.А., Еникеев Д.А. Оксиметилурацил и патология печени: экспериментальный аспект. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009; 4(2): 147–51.
- Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р. *Гепатопротекция с применением оксиметилурацила: Информационно-методическое письмо*. Уфа; 2013.
- Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Кутлина Т.Г., Байгильдин С.С. и соавт. Сравнительная гепатопротекторная эффективность оксиметилурацила и бемитила при токсическом поражении печени. *Медицина труда и экология человека*. 2019; (1): 78–81. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10013>
- Кожога Т.Г. *Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. Проблемы производства и обеспечения населения*. М.; 2007.
- Михайлов И.Б. *Клиническая фармакология – основы рациональной фармакотерапии*. СПб.: Фолиант; 2013.
- Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А. и соавт. Сравнительная гепатопротекторная эффективность комплексного соединения оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой. *Токсикологический вестник*. 2018; (4): 20–3. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-4-20-23>
- Мышкин В.А., Гимадиева А.Р., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. и соавт. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ № 2612517; 2017.
- Гонский Я.И., Корда М.М., Клич И.Н. Влияние ацетилцистеина на антиоксидантную систему при экспериментальном токсическом поражении печени. *Фармакология и токсикология*. 1991; 54(5): 44–6.
- Меркулов Г.А. *Курс патогистологической техники*. М.: Медицина; 1969.

References

- Liss G., Lewis J.H. Drug-induced liver injury: what was new in 2008? *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009; 5(8): 843–60. <https://doi.org/10.1517/17425250903018904>
- Morita M., Akai S., Hosomi H., Tsuneyama K., Nakajima M., Yokoi T. Drug-induced hepato-toxicity test using gamma-glutamylcysteine synthetase knockdown rat. *Toxicol. Lett.* 2009; 189(2): 159–65. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.05.016>
- Vyshtakalyuk A.B., Semenov V.E., Zobov V.V., Galyametdinova I.V., Gumarova L.F., Parfenov A.A., et al. Synthesis and primary evaluation of the hepatoprotective properties of novel pyrimidine derivatives. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2017; 43(5): 572–80. <https://doi.org/10.7868/S0132342317040170> (in Russian)
- Blyuger A.F. *Secrets and Paradoxes of the Liver (ABC of Hepatology) [Tayny i paradoksy pecheni (Azбука gepatologii)]*. Moscow: Znanie. 1988. (in Russian)
- Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. *Correction of Lipid Peroxidation is Damaged (Hepatotropic Poisons, Hypoxia, Stress) [Korreksiya perekisnogo okisleniya lipidov pri povrezhdaiushchikh vozdeystviyakh (gepatotropnye yady, gipoksiya, stress)]*. Ufa; 2012. (in Russian)
- Vengerovskiy A.I., Baturina N.O., Chuchalin V.S., Saratikov A.S. The role of lipid peroxidation in the mechanism of proliferation of fibrous liver tissue in experimental chronic hepatitis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1996; (2): 37–9. (in Russian)

7. Saratikov A.S., Vengerovskiy A.I. Effects of phospholipid-containing hepatoprotectors on cytochrome p-450-dependent antitoxic function of the liver during experimental toxic hepatitis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1999; 127(4): 392–4. (in Russian)
8. Shilova I.V., Krasnov E.A., Suslov N.I. Hepatoprotective properties of fractions from meadowsweet extract during experimental toxic hepatitis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2008; 146(7): 54–7. (in Russian)
9. Bueverov A.O. Oxidative stress and its role in liver damage. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2002; (4): 21–5. (in Russian)
10. Skrovitsov V.V. Lipid peroxidation and antioxidant system in hepatology. *Gepatologiya*. 2003; (3): 7–13. (in Russian)
11. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(25): 8082–91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8082>
12. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Int.* 2011; 31(10): 1432–48. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02604.x>
13. Voronina T.A., Smirnov L.D., Dyumaev K.M. Actual directions of use of Mexidol. In: *Proceedings of the National Scientific and Practical Conference «Free Radicals, Antioxidants and Human Diseases» [Sbornik trudov natsional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Svobodnye radikaly, antioksidanty i bolezni cheloveka»]*. Smolensk; 2001: 191–2. (in Russian)
14. Myshkin V.A., Enikeev D.A. *Overcoming Hepatotoxicity with Antioxidants: Reality and Perspective [Preodolenie gepatotoksichnosti antioksidantami: real'nost' i perspektiva]*. Ufa: Poligrafizayn; 2014. (in Russian)
15. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Karimov D.O. *Experimental Pharmacological Correction of Toxic Liver Damage by Antioxidants [Eksperimental'naya farmakokorreksiya toksicheskikh porazheniy pecheni antioksidantami]*. Ufa: Print-2; 2016. (in Russian)
16. Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19(11): 2036–47.
17. Bilenko M.V. *Ischemic and Reperfusion Injuries of Organs (Molecular Mechanisms, Ways of Prevention and Treatment) [Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniya organov (molekulyarnye mekhanizmy, puti preduprezhdeniya i lecheniya)]*. Moscow: Meditsina; 1989. (in Russian)
18. Okovityy S.V., Smirnov A.V. Antihypoxants. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2001; 64(3): 76–80. (in Russian)
19. Luk'yanova L.D. Modern problems of hypoxia. *Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk*. 2000; (9): 3–12. (in Russian)
20. Luk'yanova L.D. Pharmacological correction of mitochondrial dysfunction during hypoxia. In: Ushakov I.B., Luk'yanova L.D., eds. *Hypoxia Problems: Molecular, Physiological and Medical Aspects [Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskie i meditsinskie aspekty]*. Moscow: Istoki; 2004: 456–87. (in Russian)
21. Myshkin V.A., Savlukov A.I., Srubilin D.V., Repina E.F., Yakhina M.R., Kuznetsov I.E. Binary approach to pharmacological correction of oxidative stress in acute hypoxia modeled by sodium nitrite. In: *Topical Issues of Occupational Pathology, Hygiene and Human Ecology. Materials of the XLV Scientific-Practical Conference with International Participation «Topical Issues of Modern Occupational Pathology» [Aktual'nye voprosy profpatologii, gigieny i ekologii cheloveka. Materialy XLV nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem i seminaru «Aktual'nye voprosy sovremennoy profpatologii»]*. Kemerovo: Primula; 2010: 137–9. (in Russian)
22. Skakun N.P. *Liver Damage with Carbon Tetrachloride [Porazhenie pecheni chetyrekhkhlorigim uglerodom]*. Moscow; 1989. (in Russian)
23. Skakun N.P., Moseychuk I.P., Gil' L.L. The effectiveness of antioxidants in combined liver damage with carbon tetrachloride and ethanol. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1987; 50(3): 97–9. (in Russian)
24. Saratikov A.S., Vengerovskiy A.I. New natural hepatoprotective agents. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1995; 58(1): 8–11. (in Russian)
25. Myshkin V.A., Enikeev D.A. Oxymethyluracil and experimental pathology of the liver. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2009; 4(2): 147–51. (in Russian)
26. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Gimadjeva A.R. *Hepatoprotection with Oxymethyluracil: Informational and Methodological Letter [Gepatoproteksiya s primeneniem oksimetiluratsila: Informatsionno-metodicheskoe pis'mo]*. Ufa; 2013. (in Russian)
27. Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Kutlina T.G., Baygildin S.S., et al. Comparative hepatoprotective efficiency of oximethyluracil and bemythyl in hepatotoxicity. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2019; (1): 78–81. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10013> (in Russian)
28. Kozhoka T.G. *Medicines in Pharmacotherapy of Cell Pathology. Problems of Production and Provision of the Population [Lekarstvennye sredstva v farmakoterapii patologii kletki. Problemy proizvodstva i obespecheniya naseleniya]*. Moscow; 2007. (in Russian)
29. Mikhaylov I.B. *Clinical Pharmacology – the Basics of Rational Pharmacotherapy [Klinicheskaya farmakologiya – osnovy ratsional'noy farmakoterapii]*. St. Petersburg: Foliant; 2013. (in Russian)
30. Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A., et al. Antihypoxic activity of the complex compound of oxymethyluracil with ascorbic acid. *Toksikologicheskii vestnik*. 2018; (4): 20–3. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-4-20-23> (in Russian)
31. Myshkin V.A., Gimadjeva A.R., Repina E.F., Karimov D.O., Mustafin A.G., Abdrakhmanov I.B., et al. Complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid, exhibiting antihypoxic activity, and a method for its preparation. Patent RF № 2612517; 2017. (in Russian)
32. Gonskiy Ya.I., Korda M.M., Klits I.N. The effect of acetylcysteine on the antioxidant system in experimental toxic liver damage. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1991; 54(5): 44–6. (in Russian)
33. Merkulov G.A. *Course of Histopathological Technique [Kurs patogistologicheskoy tekhniki]*. Moscow: Meditsina; 1969. (in Russian)

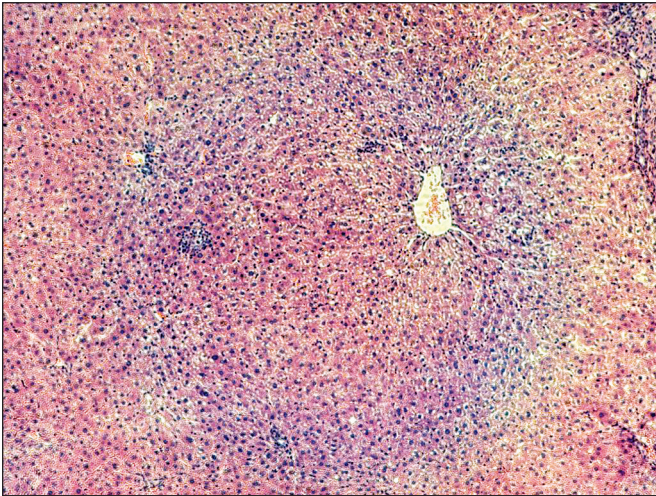


Рис. 1. Структура паренхимы печени крыс после приёма композиции (3-я группа). Сохранность трабекулярного строения вокруг центральной вены (ЦВ).
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.

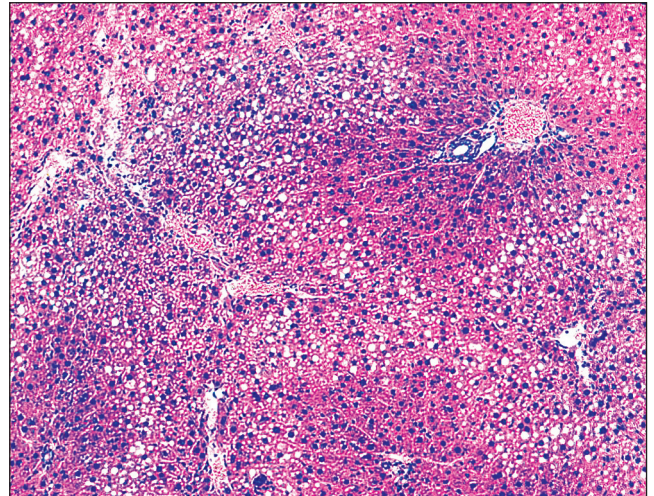


Рис. 2. Структура паренхимы печени крыс после приёма препарата «Гептор» (4-я группа). Стаз крови в сосудах печени (↑).
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

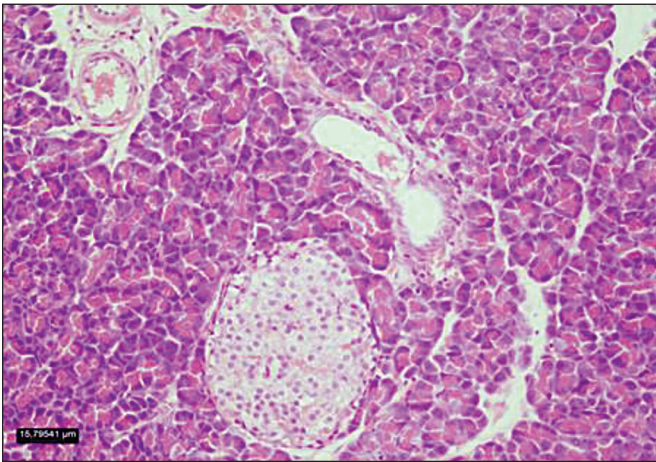


Рис. 3. Структура поджелудочной железы крысы после приёма композиции (3-я группа). Расширение крупных секреторных протоков (↑) и кровенаполнение сосудов (С).
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

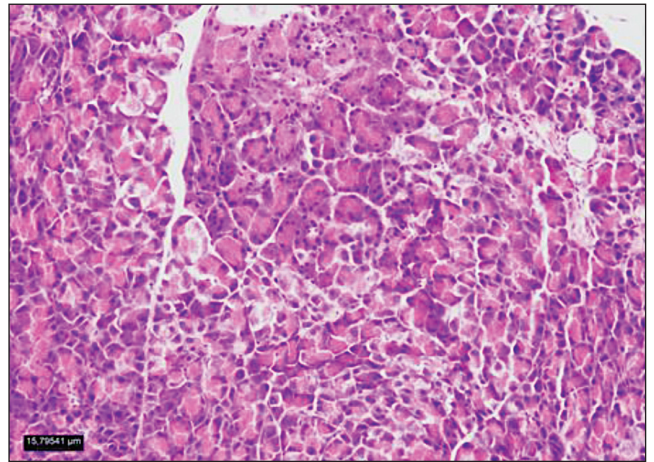


Рис. 4. Структура поджелудочной железы крысы после приёма препарата «Гептор» (4-я группа). Дистрофические изменения ациноцитов с их деструкцией, полиморфизм ациноцитов и ацинусов.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

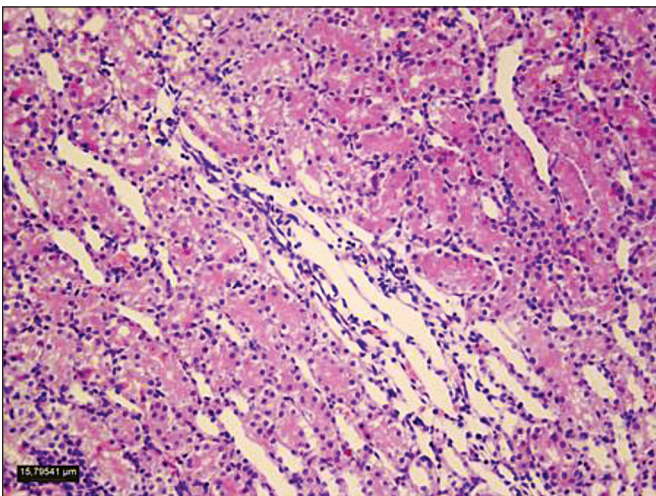


Рис. 5. Структура почки крысы после приёма композиции (3-я группа). Дистрофические изменения клеток проксимальных и дистальных канальцев.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

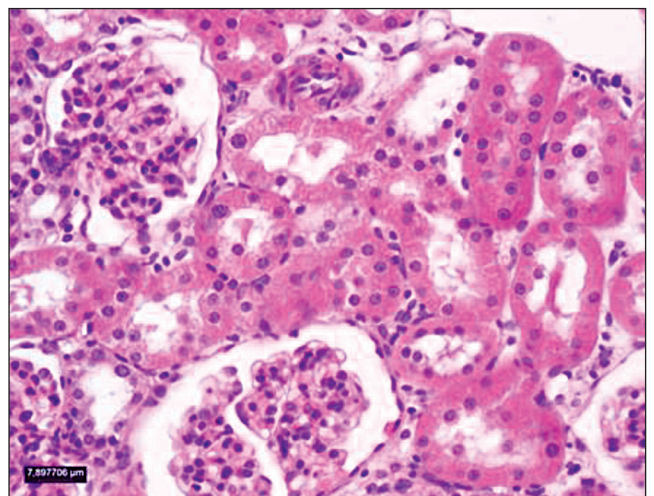


Рис. 6. Структура почки крысы после приёма препарата «Гептор» (4-я группа). Дистрофические изменения клеток проксимальных и дистальных канальцев. Почечные тельца (П) в мозговом веществе почки.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.