

616.36:616-094.4:577.121.7

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНЫМИ ИНИЦИИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ

<sup>1</sup>Суханов Д.С., <sup>4</sup>Петров А.Ю., <sup>1</sup>Романцов М.Г., <sup>3</sup>Бизенкова М.Н.,  
<sup>2</sup>Саватеев А.В., <sup>1</sup>Александрова Л.Н., <sup>2</sup>Коваленко А.Л.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская  
академия им. И.И. Мечникова»;

<sup>2</sup>ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>Медицинский институт ГОУ ВПО «Пензенский государственный  
университет», Пенза;

<sup>4</sup>Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»,  
Санкт-Петербург, e-mail: [mr@nextmail.ru](mailto:mr@nextmail.ru)

Представлена фармакологическая активность сукцинатсодержащих препаратов (цитофлавин, ремаксол) на экспериментальных моделях вирусного, токсического, лекарственного гепатита. Показано их антигипоксантное, антиоксидантное, мембраностабилизирующее и детоксицирующее действие, что является научным обоснованием для их применения в клинике при различных патологических состояниях, сопровождающихся хроническим поражением печени.

**Ключевые слова:** лекарственный, токсический, вирусный гепатит, цитофлавин, ремаксол, тканевая гипоксия

Патогенетические механизмы повреждения печени многообразны и универсальны, т.е. реализуются независимо от этиологического фактора. Конечными этапами патологического процесса в печеночной паренхиме является запуск гипоксического или свободнорадикального некробиоза с последующей клеточной гибелью [1]. К механизмам клеточной гибели в условиях гипоксии различного генеза (в том числе, тканевой) относятся дефицит энергии, ионный дисбаланс, накопление внутриклеточного кальция и дефицит ростовых факторов [8]. Разобщение окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи в условиях гипоксического стресса или избыточной продукции активированных метаболитов кислорода приводит к уменьшению количества АТФ, что нарушает функционирование регуляторов ионного баланса, гарантирующих целостность мембранных структур. Накопление внутриклеточного кальция запускает ряд внутриклеточных катаболических каска-

дов, увеличивая образования свободных радикалов. Эти механизмы способствуют формированию мембранных пор проницаемости в митохондриях (РТ поры), чему способствует и высвобождение цитохрома С из межмембранного пространства в цитозоль, что запускает митохондриальный механизм апоптоза [12, 14, 15].

Для хронических повреждений печени с разным иницирующим агентом характерно развитие цитолиза, воспалительной реакции, с последующим прогрессированием фиброза. [6, 9]. В патогенезе повреждения гепатоцитов важна роль тканевой гипоксии, приводящей к нарушению функций митохондрий, истощению запасов АТФ, активации свободнорадикальных процессов [7, 11]. Гипоксическое повреждение печени обусловлено активными кислородными метаболитами, синтезируемыми компонентами системы мононуклеарных фагоцитов – клетками Купфера [4, 7, 10, 11, 13].

Арсенал лекарственных средств, ориентированных на лечение хронических по-

ражений печени включает средства метаболической терапии, эффективность которых не всегда достаточна. Это обусловило включение в разрабатываемые оригинальные композиции митохондриального субстрата (янтарная кислота, сукцинат) [2]. Созданные лекарственные средства выделены [3] в фармацевтическую группу, названную «субстратами энергетического обмена» или «субстратными антигипоксантами». Их действие носит неспецифический характер, восстанавливая пул внутриклеточных макроэргов и уменьшая уровень активных метаболитов кислорода, повышая клиническую эффективность терапии [8].

### Материалы и методы

Для изучения на животных токсического поражения печени были взяты 49 особей белых беспородных мышей (интактная группа – 10, две основные группы по 13 и контрольная группа – 13 мышей). Токсическое поражение печени вызвано отравлением грибами. Материал для исследования – экстракт грибов, включает токсины:  $\alpha$ -аманитин – 396,3 мкг/мл,  $\beta$ -аманитин – 172,6 мкг/мл, фаллоцидин – 193,3 мкг/мл, фаллоидин – 101,8 мкг/мл. Экстракт грибов вводился в дозе 1 ЛД<sub>50</sub> –  $0,67 \pm 0,21$  мл/10 г.

Фармакотерапевтическая активность ремаксоло изучена на модели аденовирусного гепатита. Оценка препарата проводилась по результатам биохимического обследования животных.

Клиническая картина в группе мышей с отравлением грибами без лечения характеризовалась гиподинамией, заторможенностью, взъерошенностью шерсти и неопрятностью животных. В этой группе к 3-му дню наблюдения погибли все животные.

Инттоксикация грибами сопровождалась нарушением белково-синтетической, детоксицирующей, липосинтезирующей функций печени, признаками цитолиза.

Отмечено снижение (в 1,9 раза) уровня белка сыворотки крови, составив соответственно  $28,0 \pm 4,0$ , против  $54,0 \pm 2,0$  г/л, наблюдалось падение (в 1,5 раза) уровня липидов и холестерина. При токсическом поражении печени повышалась в 13,6 и 2,3 раза активность печеночных ферментов (табл. 4), уровень билирубина вырос в 1,9 раза, ЛДГ в 1,8 раза, тимоловой пробы – в 3,5 раз. На этом фоне отмечено падение (в 8,3 раз) концентрации сульфгидрильных групп, уровня гликогена (в 5,2 раза), а содержание восстановленного глутатиона снизилось в 2,7 раза, составив  $51,0 \pm 7,5$ , против  $136,0 \pm 7,0$  мг% (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели при токсическом поражении печени

Показатели	Интактные животные	Токсическое поражение печени, $n = 13$
Общий белок, г/л	$54,0 \pm 2,0$	$28,0 \pm 4,0^*$
Общие липиды, г/л	$3,0 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,2^*$
Холестерин, моль/л	$1,5 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2^*$
Билирубин общий, ммоль/л	$4,0 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,3^*$
АлАТ, мккат/л	$0,18 \pm 0,03$	$2,45 \pm 0,11^*$
АсАТ, мккат/л	$0,54 \pm 0,05$	$1,26 \pm 0,12^*$
Щелочная фосфатаза, мккат/л	$0,45 \pm 0,1$	$2,16 \pm 0,22^*$
ЛДГ, моль/ч/л	$3,95 \pm 0,3$	$7,2 \pm 0,4^*$
Тимоловая проба, ед.	$1,54 \pm 0,11$	$5,4 \pm 0,3^*$
SH-группы, мг %	$1500,0 \pm 65,0$	$180,0 \pm 40,0^*$
Восстановленный глутатион, мг %	$136,0 \pm 7,0$	$51,0 \pm 7,5^*$
Гликоген, печень, мг %	$2600 \pm 100,0$	$500 \pm 80,0^*$

Примечание: \* – различия достоверны в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ ).

Фармакотерапевтическую эффективность сукцинатсодержащих препаратов (ремаксол и цитофлавина) оценивали по выживаемости животных и биохимическим показателям.

В группе животных, получавших с целью лечения препарат цитофлавин ( $n = 13$ ), к 3-му дню выжило 4 мыши из 13, в группе животных, получавших ремаксол ( $n = 13$ ) 2 из 13, что соответственно составило 30,8 и 15,4%, против 100% леталь-

ности в группе животных без проведения терапии. Применение сукцинатсодержащих препаратов частично нормализовало функциональную активность печени, причем цитофлавин был более активным, снижая (в 1,4 раза) уровень билирубина, в сравнении с ремаксолом. Отмечено и значительное падение (в 4 раза) уровня цитолиза под воздействием цитофлавина, тогда как под влиянием ремаксол цитолиз снижался в 2,6 раза.

**Таблица 2**

Влияние сукцинатсодержащих препаратов на функциональные показатели печени при ее токсическом поражении

Показатели	Группа животных без лечения $n = 13$	Группа животных, получавших цитофлавин $n = 13$	Группа животных, получавших ремаксол $n = 13$	Динамика изменения показателя (после лечения/ до лечения) зависимости от препарата
Билирубин, моль/л	$7,5 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,3$	-2,3/-1,4
АлАТ, мккат/л	$2,45 \pm 0,11$	$0,61 \pm 0,12^*$	$0,92 \pm 0,11^*$	-1,84/-1,53
АсАТ, мккат/л	$1,26 \pm 0,12$	$0,95 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,13$	-0,31/-0,16
Щелочная фосфатаза, мккат/л	$2,16 \pm 0,24$	$0,92 \pm 0,14^*$	$1,12 \pm 0,15^*$	-1,24/-1,04
Тимоловая проба, ед.	$5,37 \pm 0,36$	$3,0 \pm 0,2^*$	$3,5 \pm 0,18^*$	-2,4/-1,9
ЛДГ, моль/ч/л	$7,12 \pm 0,36$	$5,5 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,6$	-1,62/-1,12
SH-группы, мг%	$180,0 \pm 40,0$	$880,0 \pm 50,0^*$	$550,0 \pm 50,0^*$	+700,0/+370,0
Восстановленный глутатион, печень мг%	$51,0 \pm 10,0$	$112,0 \pm 11,0^*$	$83,0 \pm 9,0^*$	+61,0/+32,0

Примечание: \* – различия достоверны в сравнении с группой животных без лечения.

На фоне аденовирусного гепатита у животных отмечался выраженный цитолиз, превышающий уровень нормы в 9,5 раза, по АлАТ, что составило  $1,9 \pm 0,2$  мккат/л против  $0,20 \pm 0,003$  мккат/л

Уровень щелочной фосфатазы также превышал норму в 3,1 раза, на фоне билирубинемии, превышающей норму в 2,4 раза ( $7,2 \pm 0,1$ , против  $3,0 \pm 0,3$  ммоль/л). Активность каталазы снижена в 2,4 раза, составив

$190 \pm 23$ , против  $450 \pm 20$  мг/мл-мин. На фоне умеренной интоксикации при повышенном уровне МДА (в 3,2 раза), в сравнении с нормой, отмечено снижение (в 2,4 раза) резерва SH-групп при умеренном падении уровня холестерина (в 1,1 раза) и в 1,3 раза общих липидов (табл. 3).

Применение сукцинатсодержащих препаратов с целью коррекции установленных нарушений при вирусном поражении пе-

чени показало восстановление и/или выра- телей, характеризующих функциональную женную тенденцию к нормализации показа- активность печени (табл. 4).

Таблица 3

Биохимические показатели при вирусном поражении печени (аденовирусный гепатит)

Показатели	Интактные животные <i>n</i> = 6	Животные с вирусным поражением печени (аденовирусный гепатит) <i>n</i> = 11
АлАТ, мккат/л	0,20 ± 0,03	1,9 ± 0,2
Щелочная фосфатаза, мккат/л	0,7 ± 0,08	2,2 ± 0,3*
Билирубин, моль/л	3,0 ± 0,3	7,2 ± 0,1*
ЛДГ, ммоль/ч.л	4,5 ± 0,02	8,3 ± 0,5*
Каталаза, мг/млмин	450 ± 20	190 ± 23*
МДА, нмоль/мг белка	1,55 ± 0,25	5,1 ± 0,3*
Тимоловая проба, ед	1,4 ± 0,2	4,7 ± 0,2*
SH-группы, мг %	1500 ± 90	625 ± 35*
Холестерин, моль/л	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,2
Общие липиды, г/л	2,8 ± 0,2	2,1 ± 0,2
ВНСМ плазмы, у.е.	36 ± 8	51 ± 6*

Примечание: \* – различия достоверны в сравнении с интактными.

Таблица 4

Влияние сукцинатсодержащих препаратов на функциональную активность печени при вирусном гепатите

Показатели	Группа животных без лечения <i>n</i> = 11	Группа животных с лечением цитофлавином <i>n</i> = 11	Группа животных с лечением ремаксолом <i>n</i> = 11	Интактные <i>n</i> = 6
АлАТ, мккат/л	1,9 ± 0,2	1,1±0,4*	0,27±0,0*6	0,20±0,03
Щелочная фосфатаза, мккат/л	2,2 ± 0,3	0,87±0,15*	0,73±0,04*	0,7±0,08
Билирубин, моль/л	7,2 ± 0,1	5,1±0,2*	3,0±0,1*	3,0±0,3
ЛДГ, моль/ч.л	8,3 ± 0,5	4,2 ± 0,3*	4,5 ± 0,03*	4,5 ± 0,02
Каталаза, мг/млмин	190 ± 23	400 ± 35*	440 ± 15*	450 ± 20
МДА, нмоль/мг белка	5,1 ± 0,3	1,9 ± 0,3*	1,8 ± 0,24*	1,55 ± 0,25
Тимоловая проба, ед	4,7 ± 0,2	1,4 ± 0,2*	1,3 ± 0,2*	1,4 ± 0,2
SH-группы, мг %	625 ± 35	1100 ± 100*	1390 ± 40*	1500 ± 90
Холестерин, моль/л	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2*	1,8 ± 0,2*	1,7 ± 0,3
Общие липиды, г/л	2,1 ± 0,2	2,9 ± 0,1*	2,7 ± 0,2*	2,8 ± 0,2
ВНСМ плазмы, у.е.	51 ± 6	42 ± 5	45 ± 5,0	6 ± 8

Примечание: \* – различия достоверны в сравнении с группой животных без лечения при  $p < 0,05$

Так, цитолиз нормализовался под влиянием терапии ремаксолом, составив  $0,27 \pm 0,06$ , при уровне интактных  $0,20 \pm 0,03$  мккат/л; уровень щелочной фосфатазы, содержание ЛДГ и каталазы достигали уровня нормы под воздействием обоих препаратов.

При вирусологическом исследовании ткани печени инфицированных животных титр вируса составил  $4,5 \pm 0,3$  LgТЦД50/мг ткани.

Сукцинатсодержащие препараты не влияли на число пораженных вирусом клеток (колебания от 42 до 58 клеток на  $1 \text{ мм}^2$  на 3-и сутки наблюдения и от 31 до 49 клеток на  $1 \text{ мм}^2$  на 7-е сутки наблюдения), и не уменьшали размеров очагов вирусного поражения гепатоцитов, но количество очагов достоверно снижалось под воздействием цитофлавина и составило от 6 до 9 очагов; под воздействием ремаксола – от 3 до 5 очагов, тогда как в группе животных, не получавших лечения, на фоне прогрессирующего вирусного поражения печени число очагов колебалось

от 11 до 18 на  $10 \text{ мм}^2$  площади среза. Можно предполагать о выраженном торможении некротических процессов у гепатоцитов животных, получавших терапию сукцинатсодержащими препаратами.

Для установления возможности применения сукцинатсодержащих препаратов при отравлении гепатотоксичными веществами изучены система глутатиона, интенсивность перекисного окисления липидов и процессы клеточного дыхания в ткани печени животных.

Циклофосфан снижал в (3,3 раза) интенсивность утилизации НАД– зависимо окисляемых субстратов до  $0,14 \pm 0,01$ , против  $0,46 \pm 0,01$  у интактных животных (табл. 5) за счет с прямого действия токсиканта на ДНК гепатоцитов, приводящего к истощению пула НАД+ в клетках печени. Введение ремаксола предотвращало нарушение интенсивности окисления НАД – зависимо окисляемых субстратов, составив  $0,48 \pm 0,06$ , при уровне в группе интактных животных  $0,46 \pm 0,01$  мкл/мг ткани/час.

**Таблица 5**

Показатели аэробного обмена ткани печени при введении циклофосфана (доза 200 мг/кг)

Группы животных получавших:	Интенсивность клеточного дыхания (мкл/мг ткани/ч)	
	исходная	после стимуляции
Интактные $n = 7$	$0,46 \pm 0,01$	$1,79 \pm 0,05^*$
Циклофосфан $n = 7$	$0,14 \pm 0,01$	$0,85 \pm 0,03^*$
Циклофосфан+ ремаксол $n = 7$	$0,48 \pm 0,06$	$2,20 \pm 0,03^*$

Примечание: \* – различия достоверны в сравниваемых группах.

Внесение в среду инкубации субстрата быстрого НАД- независимого окисления (янтарнокислого натрия) повысило в 2,6 раза скорость потребления кислорода гепатоцитами у животных, получавших ремаксол на фоне интоксикации циклофосфаном, что составило  $2,20 \pm 0,03$ , против  $0,85 \pm 0,03$  мкл/мг ткани/час, в группе животных, получавших циклофосфан, что связано со способностью сукцинатсодержащего раствора не только препятствовать

деградации мембран митохондрий, но и восстанавливать (+6,1 мкмоль/г ткани) тиол-дисульфидный статус клетки, обеспечивая цитопротекторное действие препарата (табл. 6.).

Токсическое воздействие циклофосфана сопровождалось падением (в 1,4 раза) сульфгидрильных групп (составив  $10,62 \pm 0,7$ , против  $14,77 \pm 0,7$  мкмоль/г ткани) у животных, которым не проводилась коррекция препаратами, в сравнении с группой кон-

троля. Ремаксол восстанавливал активность сульфгидрильных групп, восстанавливая тиол-дисульфидный статус гепатоцитов в условиях их лекарственного поражения (табл. 7).

Таблица 6

Влияние ремаксолола на сульфгидрильные группы белков ткани печени при ее токсическом поражении

Группы животных, препараты		СГ (сульфгидрильные группы) Мкмоль/гткани
Интактные животные		14,77 ± 0,7
Циклофосфан (200 мг/кг)	Без коррекции <i>n</i> = 7	10,62 ± 0,7*
	Коррекция ремаксололом <i>n</i> = 7	16,7 ± 0,3*

Примечание: \* – различия достоверны в сравниваемых группах.

Таблица 7

Влияние ремаксолола на уровень восстановленного глутатиона при токсическом поражении печени

Группы животных, препараты		ВГ (восстановленный глутатион) Мкмоль/г ткани
Интактные животные		10,8 ± 0,7
Циклофосфан (200 мг/кг)	Без коррекции <i>n</i> = 7	4,70 ± 0,46*
	Коррекция ремаксололом <i>n</i> = 7	5,61 ± 0,4*

Примечание: \* – различия достоверны в сравниваемых группах.

Введение циклофосфана вызывало снижение (в 2,3 раза) уровня восстановленного глутатиона (табл. 7), в сравнении с показателем контроля, что составило 4,70 ± 0,46, против 10,8 ± 0,7 мкмоль/г ткани. Введение ремаксолола увеличило в 1,2 раза уровень восстановления глутатиона, составив 5,61 ± 0,4 мкмоль/г ткани. При этом поло-

жительный эффект препарата сохранялся в течение 24-х часов. Установление влияния препарата на обмен глутатиона и состояние тиолдисульфидного равновесия невозможно без комплексного исследования активности ферментов, принимающих участие в восстановлении глутатиона – глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы и глутатионредуктазы (табл. 8).

Таблица 8

Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ) и глутатионредуктазы (ГР) в ткани печени экспериментальных животных

Группы животных, препараты		Г-6-Ф-ДГ ГР (Мкмоль/гткани)
Интактная группа		147,3 ± 23,5 347,9 ± 35,8
Циклофосфан (200 мг/кг)	Без коррекции <i>n</i> = 7	111,2 ± 0,9,8* 350,5 ± 35,9
	Коррекция ремаксололом <i>n</i> = 7	162,7 ± 12,4* 374,5 ± 20,7

Примечание: \* – различия достоверны в сравниваемых группах.

Активность Г-6-Ф-ДГ в ткани печени у животных, получивших циклофосфан, в 1,3 раза ниже, в сравнении с интактной группой животных (табл. 8), что указывает на истощение энергетических субстратов гепатоцита, необходимых для осуществления глутатионовой конъюгации и антирадикальной защиты. Поскольку данный фермент – основной источник НАДФН в реакциях пентозо-фосфатного пути окисления глюкозы, являющийся коферментом для редуктазы цитохрома P<sub>450</sub> и глутатионредуктазы, то снижение его активности есть показатель крайнего истощения активности систем детоксикации

в условиях токсического лекарственного повреждения клеток печени. Введение ремаксола индуцирует фермент, повышая его активность до 15,4 мкмоль/г ткани.

Выявлено падение активности (в 1,2 раза) глутатион -S-трансферазы, у животных, не получавших фармакологической коррекции, в сравнении с группой интактных животных (табл. 9), а введение ремаксола индуцировало активность фермента, уровень которого достиг  $572,5 \pm 45,0$ , против  $346,8 \pm 17,2$  мкмоль/гткани, превысив в 1,4 раза показатель интактных животных –  $418,2 \pm 16,4$  мкмоль/г ткани.

**Таблица 9**

Уровень активности глутатион -S-трансферазы в тканях печени у животных с токсическим повреждением печени

Группы животных, препараты		Глутатион-S-трансфераза Мкмоль/гткани
Интактные животные		$418,2 \pm 16,4$
Циклофосфан (200 мг/кг)	Без коррекции $n = 7$	$346,8 \pm 17,2^*$
	Коррекция ремаксолом $n = 7$	$572,5 \pm 45,0^*$

Пр и м е ч а н и е : \* – различия достоверны в сравниваемых группах.

Более сложная динамика изменений отмечена в активности глутатионредуктазы. У животных, которым был введен гепатотоксикант, не подвергавшихся фармакологической коррекции, уровень фермента превышал (+2,1 мкмоль/г ткани) его уровень у интактных животных. Введение ремаксола привело к повышенной выработке данного фермен-

та, уровень возрос на +24 мкмоль/г ткани, в сравнении с первичным уровнем, превышая уровень животных интактной группы (на 26,6 мкмоль/г ткани). Сходные тенденции установлены нами при изучении влияния ремаксола на уровень каталазной активности в ткани печени животных, получавших гепатотоксикант (табл. 10).

**Таблица 10**

Уровень активности каталазы у животных с лекарственным повреждением печени

Группы животных, препараты		Каталаза Мкмоль/гткани
Интактные животные		$947,43 \pm 88,5$
Циклофосфан (200 мг/кг)	Без коррекции $n = 7$	$659,4 \pm 60,6^*$
	Коррекция ремаксолом $n = 7$	$1067,1 \pm 1110,9^*$

Пр и м е ч а н и е : \* – различия достоверны в сравниваемых группах.

Уровень каталазы на фоне лекарственно-го повреждения гепатоцитов был в 1,4 раза ниже уровня животных интактной группы (см. табл. 10). У животных, получавших фармакологическую коррекцию ремаксолом, отмечено нарастание (в 1,6 раза) активности каталазы, в сравнении с ее уровнем у животных, не получавших коррекцию, превышая уровень фермента в 1,1 раза в группе контрольных животных, что отчетливо ука-

зывает на наличие у сукцинатсодержащего раствора (ремаксолом) антиоксидантных свойств.

Уровень малонового диальдегида и концентрация диеновых конъюгатов (у животных без лечения) превышал уровень нормы в 2,2 раза, составив соответственно  $380,6 \pm 15,9$ , против  $175,5 \pm 18,8$  нмоль/г ткани и  $33,51 \pm 4,18$  (при норме  $14,77 \pm 0,68$  нмоль/г ткани) (табл. 11).

Таблица 11

Уровень активности малонового диальдегида и диеновых конъюгатов у животных с лекарственным повреждением печени

Группы животных, препараты		Малоновый диальдегид Диеновые конъюгаты нмоль/г ткани
Интактные животные		$175,5 \pm 18,8$ $14,77 \pm 0,68$
Циклофосфан (200 мг/кг)	Без коррекции $n = 7$	$380,6 \pm 15,9^*$ $33,51 \pm 4,18^{**}$
	Коррекция ремаксолом $n = 7$	$316,7 \pm 25,3^*$ $17,45 \pm 3,97^{**}$

Примечание: \*, \*\* – различия достоверны с группой контроля.

Ремаксол оказывал положительное воздействие на показатели конечных продуктов перекисного окисления липидов в ткани печени экспериментальных животных. Коррекция ремаксолом, нарушенных процессов перекисного окисления липидов, снижала в 1,2 раза уровень малонового диальдегида, превышая в 2,2 раза уровень нормы, уровень диеновых конъюгатов под воздействием ремаксолом снижался в 1,9 раза, составив  $17,45 \pm 3,97$  при норме  $14,77 \pm 0,68$  нмоль/г ткани (см. табл. 11).

Наблюдалось падение активности (в 1,3 раза) уровня фермента у животных, не получавших коррекцию сукцинатсодержащим препаратом, в сравнении с уровнем фермента интактных животных, что составило  $17,86 \pm 1,3$ , против  $23,62 \pm 2,3$  мкмоль/г ткани и нормализовало его уровень после про-

ведения фармакологической коррекции ремаксолом (табл. 12).

Таким образом, изученные сукцинатсодержащие препараты обладают антигипоксическим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим и детоксицирующим действием.

Антигипоксический эффект проявляется в способности препаратов янтарной кислоты стимулировать метаболизм НАД-независимых субстратов в условиях действия гепатотоксикантов, что свидетельствует об относительной сохранности аэробного обмена в условиях тканевой гипоксии. Сукцинатсодержащие препараты способствуют поддержанию энергетических субстратов гепатоцитов за счет сохранения активности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (поставляющей один из



важнейших восстановленных эквивалентов кофакторов – НАДФН), они способны предупреждать оксидативное повреждение глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Антиоксидантный эффект отмечен при изучении активности каталазы, концентрация которой под влиянием сукцинатсодержащих препаратов, повышалась выше уровня нормы и эффект подтвержден изучением

активности глутатионпероксидазы, а также конечных продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и диеновых конъюгат). Уровень активности антиоксидантной защиты ядер клеток и иных субклеточных структур определяет важнейший фермент внутриклеточной системы детоксикации – глутатион-S-трансфераза, активность которой под влиянием сукцинатсодержащих растворов, возрастает.

**Таблица 12**

Уровень активности глутатионпероксидазы в ткани печени животных с ее токсическим повреждением

Группы животных, препараты		Глутатионпероксидаза Мкмоль/гткани
Интактные животные		23,62 ± 2,3
Циклофосфан (200 мг/кг)	Без коррекции n = 7	17,86 ± 1,3*
	Коррекция ремаксолом n = 7	23,2 ± 1,9*

Примечание: \* – различия достоверны в сравниваемых группах.

Мембраностабилизирующий эффект сукцинатсодержащих препаратов сопровождается снижением уровня гидроперекисей липидов и ферментов цитолиза.

Повышая активность Г-6-Ф-ДГ, участвующего в восстановлении уровня глутатиона, ремаксол проявляет цитопротекторные и детоксицирующие свойства.

Указанные свойства сукцинатсодержащих растворов (цитофлавин и ремаксол) позволяют рассматривать их как перспективные гепатопротекторы, нормализующие и/или снижающие уровень цитолиза.

Вышесказанное является обоснованием для изучения сукцинатсодержащих препаратов в клинике в качестве гепатопротекторов при хронических поражениях печени.

**Список литературы**

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. – СПб., 1999. – С. 85–112.  
 2. Коваленко А.Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксиг-1(N-метиламино)-

D-глюцитола: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2005. – 48 с.

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

4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Ишемические поражения печени // Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. – М.: Анахархис, 2003. – С. 72–78.

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

6. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека. – 2007. – №13. – С. 14–18.

7. 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.

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

9. Саватеев А.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Апоптоз-универсальный механизм гибели и выживания и реперфузии. Пути фармакологиче-

ского контроля // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – №12. – С. 44–49.

10. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – №4. – С. 61–64.

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

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

13. Maack C., O'Rourke B. Excitation-contraction coupling and mitochondrial energetics // Basic Res. Cardiol. – 2007. – № 102(5). – P. 369–392.

14. Ripoli M., D'Aprile A. Hepatitis C – virus-linked mitochondrial dysfunction promotes

hypoxia-inducible factor 1 alpha-mediated glycolytic adaptation // J. Virol. – 2010. – №1. – P. 647–660.

15. Suen D.F., Norris K.L., Youle R.J. Mitochondrial dynamics and apoptosis // Genes. Dev. – 2008. – №22(12). – P. 1577–1590.

16. R.Yamaguchi, G.Perkins. Dynamics of mitochondrial structure during apoptosis and the enigma of Opal // Biochem.Biophys. – Acta, 2009. – №1787(8). – P. 963–972.

---

**Рецензент –**

Антонова Т.А., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра инфекционных болезней, Санкт-Петербург.

## PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF SUCCINATE-CONTAINING DRUGS IN CHRONIC HEPATIC IMPAIRMENT CAUSES VARIOUS AGENTS

<sup>1</sup>Suhanov D.S., <sup>4</sup>Petrov A.J., <sup>1</sup>Romantsov M.G., <sup>3</sup>Bizenkova M.N., <sup>2</sup>Savateev A.V.,  
<sup>1</sup>Aleksandrova L.N., <sup>2</sup>Kovalenko A.L.

<sup>1</sup>GOU VPO «St. Petersburg State Medical Academy. II Mechnikov»;

<sup>2</sup>FSIS 'Institute of Toxicology «FMBA Russia», St. Petersburg;

<sup>3</sup>Medical Institute of State Medical Penza State University, Penza;

<sup>4</sup>Scientific and Technological pharmaceutical company POLYSAN, St. Petersburg,  
e-mail [mr@nextmail.ru](mailto:mr@nextmail.ru)

Represented the pharmacological activity of succinate-containing drugs (cytoflavin, remaksol) in experimental models of viral, toxic, drug hepatitis. Showing their antigipoksantnoe, antioxidant, membrane stabilizing and detoxifying effect, that is a scientific justification for their use in the clinic in various pathological conditions involving chronic liver disease.

**Keywords: medicinal, toxic, viral hepatitis, cytoflavin, remaksol, tissue hypoxia**