

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ НООКЛЕРИНА (ДЕАНОЛА
АЦЕГЛУМАТА) В ВОССТАНОВЛЕНИИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ**

Аннотация. Экспериментально изучено влияние нооклерина (деанола ацеглумата) на функциональную активность гепатоцитов, обмен ферментов, перекисное окисление липидов животных при химиотерапии циклофосфаном. Показано, что исследуемый препарат устраняет индуцированное циклофосфаном ПОЛ, снижает уровень малонового диальдегида (МДА), повышает активность ферментов антиоксидантной защиты как в сыворотке крови, так и в тканях, восстанавливает метаболический гомеостаз. Последнее предопределяет целесообразность использования нооклерина (деанола ацеглумата) в комплексной терапии при активации процессов липопероксидации.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, деанола ацеглумат (нооклерин), циклофосфан, МДА, ферменты антиоксидантной защиты.

Abstract. Experimentally studied the influence of Deanol aceglumate (Nooclerinum) on functional activity of hepatocytes enzyme's exchange, lipid peroxidation of animals during chemotherapy by cyclophosphanum. It is shown that studied medicine eliminates the lipid peroxidation induced by cyclophosphanum, reduces MDA, increases the activity of antioxidant enzymes in serum and in tissues the last predetermine the feasibility of using of Denol aceglumate (Nooclerinum) in the complex therapy with the activation of process of lipid peroxidation.

Keywords: lipid peroxidation, Deanol aceglumate, cyclophosphanum, MDA, antioxidative enzymes.

Организм человека постоянно подвергается действию свободных радикалов. Свободные радикалы являются высокореактивными молекулами, получающимися в результате перекисного окисления в процессе нормального клеточного метаболизма, а также под действием внешних факторов, таких как ультрафиолет, сигаретный дым, загрязнения окружающей среды, гамма-облучения [1–3]. Некоторые токсичные радикалы могут быть продуктами свободных радикалов, включая антиканцерогенные препараты, анальгетики, анестезирующие вещества и др. [4–8]. В организме встречаются: кислородный радикал – $^{\bullet}\text{O}_2$, гидроксильный радикал – $^{\bullet}\text{OH}$, окиси азота радикал – $\text{NO}^{\bullet}$, пероксидный радикал – $\text{ROO}^{\bullet}$. Свободные радикалы – это любые молекулы, имеющие один и более неспаренных электронов. Они постоянно образуются в организме за счет большинства биохимических реакций, включающих кислород, который присутствует как нормальный клеточный метаболит за счет фагоцитоза. Свободные радикалы вступают в реакцию с клеточными структурами, пока не выведутся из организма, и могут инициировать серию новых цепных реакций и способствовать формированию множества заболеваний, таких как СПИД, рак, диабет, болезни печени, болезнь Паркинсона, ревматоидный артрит, атеросклероз, катаракта, преждевременные роды, воспаление кишечника, заболевание двигательных нервов, респираторные заболевания и более 100 других болезней [9–15]. В здоровом организме антиоксидантные

системы защищают ткани от действия свободных радикалов. Рассматривают три класса антиоксидантов: первичные антиоксиданты (супероксид дисмутаза, глутатионпероксидаза, церулоплазмин, трансферрин, ферритин) предотвращают образование разного рода свободных радикалов [16, 17]. Супероксид дисмутаза (SOD) превращает O_2^* в перекись водорода. Глутатионпероксидаза (GPx) превращает перекись водорода и перекисные липиды в безвредные молекулы до того, как они начнут формировать свободные радикалы. Металлсвязывающие белки, такие как ферритин, церулоплазмин, связывают свободный Fe^{2+} , имеющий отношение к образованию *OH радикала. Вторичные антиоксиданты (витамин Е, витамин С, бета-каротин, мочевиная кислота, билирубин, альбумин) удаляют вновь образуемые свободные радикалы до того, как они запустят цепную реакцию. Эти взаимодействия могут привести к разрушению клеток и дальнейшему образованию свободных радикалов. Третичные антиоксиданты (ДНК-восстанавливающие ферменты, метионин сульфоксид редуктаза) осуществляют процесс репарации поврежденных клеток в результате действия свободных радикалов. Общее содержание антиоксидантов и уровень супероксид дисмутаза значительно увеличивается спустя 60-дневный прием селена, витаминов А, С, Е и биостимуляторов [13, 18]. При алкоголизме, экспериментальном раке на животных, сердечно-сосудистых заболеваниях, бесплодии, ревматоидном артрите снижен уровень GPx и селена. Низкий уровень GPx и SOD определяется при катаракте, почечной патологии. Высокий уровень SOD у больных с мышечной дистрофией, – возможно, ответ на разрушение тканей, связанное с высоким уровнем свободных радикалов, у людей с синдромом Дауна, что вызвано процессом накопления перекиси водорода, которая генерирует свободные радикалы, разрушающие мозговую ткань. Сходные изменения наблюдаются при старении, чем можно объяснить преждевременное старение, наблюдаемое у пациентов с синдромом Дауна. Уровень эритроцитарного SOD выше, а уровень GPx ниже, чем в норме у страдающих шизофренией и маниакально-депрессивными синдромами [19, 20]. Высокий уровень SOD в эритроцитах у больных различными формами лейкемии. Подобную аномалию не находят у больных онкопатологией внутренних органов. Показано, что SOD ингибирует действие опухолевых промоторов. Антибиотики обладают выраженным гепатотоксическим эффектом. В основе повреждающего действия гепатотоксинов лежит их способность вызывать некомпенсируемую активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушать биохимические процессы, составляющие основу жизнедеятельности гепатоцитов: дыхание, окислительное фосфорилирование, синтез белка и метаболизм ксенобиотиков [21, 22]. Гепатотоксичность, выраженная в большей или меньшей степени, может проявляться при применении практически всех противоопухолевых препаратов, особенно при высокодозных режимах химиотерапии. Вместе с тем в последние годы появились сообщения о гепатотоксических свойствах антрациклинов. Нарушение функции печени – системное, сравнительно специфическое побочное действие, отмеченное для многих противоопухолевых препаратов – метотрексата, L-аспарагиназы, 6-меркаптопурина, цитозинарабинозида, митромицина, натулана, хлорбутина, циклофосфана, миелосана, производных нитрозомочевина [21]. В пятом выпуске «Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения» (М., 1999), кроме вышеперечисленных препаратов, гепатотоксичность отмечена при использовании блеомицина, кармустина, хлорам-

буцила, дакарбазина, дактиномицина, доксорубицина, флутамида, ифосфамида, митоксантрона, паклитаксела, стрептозоцина, тиогуанина. Учитывая современные тенденции развития химиотерапевтического метода лечения злокачественных опухолей, заключающиеся в использовании высоких доз противоопухолевых средств, приходится говорить о возросшей роли данного вида токсических реакций на течение, прогноз и эффективность лечения злокачественных новообразований [21, 22]. В связи с этим одной из важнейших проблем экспериментальной и клинической фармакологии является разработка новых фармакотерапевтических подходов к повышению терапевтической эффективности лекарственного метода лечения злокачественных опухолей. Принимая во внимание, что в большинстве случаев основной причиной развития кардиотоксичности и токсической гепатопатии антибиотиков является инициация процессов перекисного окисления липидов [22], представляется вполне оправданным использование антиоксидантов и гепатопротекторов с целью коррекции индуцированных токсических гепатопатий и повышения эффективности химиотерапии опухолей [22]. Антиоксиданты проявляют способность ингибировать перекисное окисление липидов биомембран и модифицировать их функциональную активность.

Материалы и методы исследования

Эксперименты были проведены на 20 кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг. В опытах использовали животных, не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. Все животные содержались в одинаковых условиях на обычном пищевом режиме. Для получения статистически достоверных результатов группы формировали из десяти животных в каждой (две серии опытов). Все исследования проводили в одно и то же время суток (с 8 до 12 ч) с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, Франция, 1986). С целью восстановления функции печени был исследован нооклерин. Нооклерин обладает гепатозащитными свойствами. Предполагают наличие антиоксидантных свойств препарата. Выполнено две серии опытов, в которых изучались биохимические показатели крови и ПОЛ на химиотерапию циклофосфаном без какой-либо коррекции на фоне фармакологической коррекции нооклерином. В I контрольной серии (химиотерапия) выявлены нарушения ПОЛ крови, биохимического состава венозной крови. Во II опытной серии было исследовано влияние нооклерина на постциклофосфановую динамику ПОЛ, биохимического состава крови. Исследование биохимического состава крови производили при введении циклофосфана ОАО «Биохимик» (г. Саранск). Циклофосфан кроликам вводили в разовой дозе 20 мг/кг в/в через день 5 инъекций. Нооклерин вводили по 120 мг/кг в/в через сутки в течение 30 дней. Исследовали следующие биохимические показатели венозной крови: глюкозу, мочевины, мочевую кислоту, креатинин, билирубин общий и прямой, холестерин, триглицериды, общий белок, альбумины, белковые фракции: α_1 , α_2 , β , γ , соотношение фракций. Из внутриклеточных ферментов определяли: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ. Для диагностики липоперекисной патологии и оценки эффективности проводимого лечения в плазме определяли следующие показатели ПОЛ: МДА – вторичные продукты ПОЛ, каталазу, глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу – ферменты антиокислительной защиты. Для определе-

ния глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы использовали набор Randox по определению общего содержания антиоксидантов. Статистическую обработку результатов экспериментальных исследований проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента (Гельман В. Я., 2002) на персональном компьютере IBM PC/Pentium с использованием программы «Microsoft Excel». Проверка нормальности распределения ввиду относительно малого количества данных производилась визуально по графикам на вероятностной бумаге и наблюдавшаяся близость экспериментальных точек к прямой линии позволила не отвергать гипотезу о нормальности распределения. Вычисляли среднюю арифметическую выборочную (M), ошибку средней арифметической (m) и коэффициент достоверности (t). Степень достоверности различий показателей определяли в каждой серии по отношению к исходному результату (p_1), к показателю через восемь суток химиотерапевтического воздействия, через 15, 22 и 29 суток. Находили достоверность различий показателей в сериях цитостатической терапии с коррекцией и без коррекции (p_2). Явление считали достоверным при p менее 0,05 (0,01; 0,001).

Результаты исследования

Исследование биохимического состава крови при введении цитостатиков производили для изучения гепатосинтезирующей, дезинтоксикационной, метаболической функции печени по содержанию белка, мочевины, креатинина, билирубина, холестерина, триглицеридов и определению уровня глюкозы в плазме, выделительной функции почек по уровню мочевины, мочевой кислоты и креатинина в плазме.

Исследования показали, что уровень глюкозы на восьмые сутки повышался на 48,2 %, после окончания курса циклофосфана (по 20 мг/кг через сутки 5 раз) на 15-е сутки и до завершения исследования снижался постепенно до значения контроля (табл. 1). Синтез мочевины после полного курса введения антибиотика возрастал с $3,34 \pm 0,06$ ммоль/л до $6,27 \pm 0,35$ ммоль/л (на 87,7 %). Можно предположить, что резко нарушалась выделительная функция почек, развилась цитостатическая уремия (при повышении мочевины свыше 6,0 ммоль/л), которая восстанавливалась после прекращения инъекций циклофосфана. Постциклофосфановую гиперкреатининемию, возникшую на 15-е сутки, как и уремию после полного курса антибиотика, можно объяснить нарушением выделительной функции почек. Мочевая кислота снижалась в 1,5 раза после завершения курса антибиотика и имела тенденцию к снижению в 2,6 раза в отдаленном периоде. На 29-е сутки уровень мочевой кислоты снижался на 61,5 %. Гипоурикемия наблюдается при гепатоцеребральной дистрофии, некоторых злокачественных новообразованиях, после приема пиперазина, атофана, салицилатов, кортикотропина (АКТГ). Концентрация общего билирубина достоверно повышалась после цикла инъекций антибиотика на 40,2 % на восьмые сутки, на 36,7 % на 15-е сутки, на 38,2 % на 22-е сутки, 42,3 % на 29-е сутки относительно контроля. Следует отметить, что инъекции циклофосфана провоцировали повышение прямого билирубина до высоких цифр на всех этапах исследования с $0,31 \pm 0,03$ мкмоль/л до $2,9 \pm 0,08$ мкмоль/л. Концентрация прямого билирубина повышалась в 9,4 раза в отдаленном периоде.

Таблица 1
Изучение влияния нооклерина на биохимический состав крови кроликов в динамике лечения циклофосфаном

Показатели	Контроль	8-е сутки	15-е сутки	22-е сутки	29-е сутки
1	2	3	4	5	6
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,18	6,2 ± 0,13 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	7,21 ± 0,38 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,82 ± 0,13	4,4 ± 0,18
	Ц	8,08 ± 0,23 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	5,8 ± 0,09	5,71 ± 0,17	4,98 ± 0,09
Мочевина, ммоль/л	3,4 ± 0,42	2,9 ± 1,07 $p_1 < 0,05$	4,41 ± 0,19 $p_2 < 0,001$	4,9 ± 0,25 $p_1 < 0,001$	3,2 ± 0,1
	Ц	3,34 ± 0,04	6,27 ± 0,35	3,42 ± 0,11	3,99 ± 0,07
Мочевая кислота, мкмоль/л	68 ± 0,93	46,56 ± 2,87 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	41,4 ± 2,06 $p_1 < 0,001$	37,4 ± 0,95 $p_1 < 0,001$	30,53 ± 0,67 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
	Ц	37,93 ± 0,68	45,35 ± 0,29	34,06 ± 1,84	26,17 ± 0,79
Креатинин, мкмоль/л	98,89 ± 5,14	114,4 ± 3,31	123,56 ± 3,27 $p_2 < 0,05$	106,67 ± 2,73 $p_2 < 0,05$	109 ± 3,9 $p_2 < 0,001$
	129,8 ± 3,4	124,4 ± 3,89	161,4 ± 10,89	122,7 ± 2,66	132,5 ± 0,83
Билирубин общий, мкмоль/л	6,19 ± 0,18	7,28 ± 0,16 $p_1 < 0,001$	6,12 ± 0,08 $p_2 < 0,001$	6,34 ± 0,15 $p_2 < 0,001$	6,58 ± 0,13 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
	Ц	7,33 ± 0,33	7,15 ± 0,04	7,23 ± 0,06	7,44 ± 0,04
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,31 ± 0,03	0,9 ± 0,03 $p_1 < 0,001$	1,2 ± 0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,2 ± 0,09 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,5 ± 0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Ц	0,6 ± 0,02	2,0 ± 0,07	2,4 ± 0,08	2,9 ± 0,08
Холестерин, ммоль/л	1,14 ± 0,14	1,32 ± 0,1	1,29 ± 0,19	2,53 ± 0,34 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	1,98 ± 0,28 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
	Ц	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	4,02 ± 0,15	3,34 ± 0,15

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
Триглицериды, ммоль/л	0,94 ± 0,07	0,55 ± 0,02 $p_1 < 0,001$	0,83 ± 0,02 $p_2 < 0,05$	0,70 ± 0,02	1,03 ± 0,28 $p_2 < 0,05$
	Ц	0,96 ± 0,12	1,18 ± 0,08	0,54 ± 0,07	1,42 ± 0,05
Белок общий, г/л	61 ± 0,92	62,6 ± 0,4	55,4 ± 1,5	55,4 ± 1,5	59,3 ± 0,3 $p_2 < 0,001$
	Ц	61 ± 0,42	61,35 ± 0,56	53 ± 0,58	53,25 ± 0,45
Альбумин, г/л	38,96 ± 0,46	36,5 ± 0,3	36,4 ± 0,2	36,5 ± 0,2	38,2 ± 0,3
	40,68 ± 0,46	37,97 ± 0,32	38,65 ± 0,25	37,3 ± 0,23	37,4 ± 0,36
Альбумины/глобулины	1,8 ± 0,02	1,4 ± 0,04	1,9 ± 0,05	1,9 ± 0,08	1,8 ± 0,08
	1,7 ± 0,02	1,65 ± 0,06	1,7 ± 0,07	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1
Альбумины, %	63,87 ± 0,83	58,3 ± 0,3	65,7 ± 0,2	65,9 ± 0,4 $p_2 < 0,05$	64,4 ± 0,1 $p_2 < 0,05$
	63,56 ± 0,83	62,3 ± 0,32	62,9 ± 0,27	70,3 ± 0,73	70,23 ± 1,03
Alfa1	6,4 ± 0,7	8,1 ± 0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	8,1 ± 0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	8,2 ± 0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	6,9 ± 0,1 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	6,4 ± 0,7	7,5 ± 0,12	7,3 ± 0,2	6,7 ± 0,1	6,2 ± 0,05
G/DL	4,0 ± 0,4	5,1 ± 0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,5 ± 0,08	4,5 ± 0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,1 ± 0,1 $p_2 < 0,001$
	4,1 ± 0,4	4,6 ± 0,1	4,5 ± 0,13	3,6 ± 0,07	3,3 ± 0,09
Alfa2	7,1 ± 0,33	6,5 ± 0,2	6,3 ± 0,1	6,4 ± 0,1 6,1	7,6 ± 0,1 $p_2 < 0,001$
	7,3 ± 0,5	6,7 ± 0,24	6,5 ± 0,08	5,9 ± 0,08	5,4 ± 0,12
G/DL	4,3 ± 0,2	4,1 ± 0,06 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,4 ± 0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,5 ± 0,04	4,5 ± 0,08 $p_2 < 0,001$
	4,7 ± 0,5	4,1 ± 0,03	4,0 ± 0,05	3,2 ± 0,05	2,9 ± 0,1

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
Beta	12,0 ± 0,21	13,3 ± 0,2 $p_2 < 0,05$	10,9 ± 0,3	11,4 ± 0,1	10,96 ± 0,2
	12,03 ± 0,21	11,9 ± 0,3	12,2 ± 0,32	10,5 ± 0,14	10,4 ± 0,32
	7,3 ± 0,2	8,3 ± 0,08 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	6,0 ± 0,3	6,3 ± 0,07	6,5 ± 0,1
G/DL	7,7 ± 0,3	7,25 ± 0,3	7,5 ± 0,42	5,6 ± 0,2	5,45 ± 0,1
	10,6 ± 1,54	13,8 ± 0,2 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	8,9 ± 0,2	8,1 ± 0,1	9,6 ± 0,1
Gamma	10,6 ± 1,54	11,6 ± 0,46	10,9 ± 0,33	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$
	6,4 ± 0,6	8,6 ± 0,12 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,9 ± 0,14 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	4,5 ± 0,09 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	7,9 ± 0,12 4,8 ± 0,08 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	6,8 ± 0,6	7,1 ± 0,05	6,7 ± 0,02	3,3 ± 0,06	4,2 ± 0,02
АЛТ, е/л	0,32 ± 0,05	0,30 ± 0,03	0,22 ± 0,02 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,32 ± 0,02	0,32 ± 0,01
	Ц	$p_2 < 0,001$ 0,16 ± 0,003	0,32 ± 0,03	$p_2 < 0,001$	0,34 ± 0,006
	0,16 ± 0,03	0,16 ± 0,02 $p_2 < 0,001$ 0,13 ± 0,003	0,13 ± 0,006 $p_1 < 0,05$ 0,14 ± 0,004	0,12 ± 0,01 $p_1 < 0,001$ 0,12 ± 0,006	0,14 ± 0,03 $p_1 < 0,05$ 0,14 ± 0,008
АСТ, е/л	Ц	0,13 ± 0,003	337,71 ± 28,69	182,13 ± 15,79 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	304,05 ± 48,41 $p_2 < 0,001$
	340,78 ± 16,59	384,37 ± 82,7 $p_2 < 0,001$			
ЛДГ, е/л		681 ± 36,29	383,67 ± 16,38	543,44 ± 18,39	564,89 ± 11,25

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
ЩФ, е/л	54,33 ± 2,64	136 ± 6,59 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	114,44 ± 8,54 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	94,56 ± 4,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	118,56 ± 2,48 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Ц	183,77 ± 19,77	159,11 ± 8,61	121,44 ± 9,28	200,89 ± 14,96
МДА, мкмоль/л	7,35 ± 0,05	4,3 ± 0,057 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,76 ± 0,028 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	5,13 ± 0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	5,70 ± 0,22 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Ц	7,81 ± 0,32	8,82 ± 0,15	11,38 ± 0,26	12,56 ± 0,19
Каталаза, мм/мл.	72,12 ± 0,56	61,96 ± 0,5 $p_1 < 0,05$	68,37 ± 0,89	70,37 ± 0,62 $p_2 < 0,001$	72,3 ± 0,68 $p_2 < 0,001$
	Ц	66,58 ± 0,88	62,48 ± 0,73	57,83 ± 0,27	56,28 ± 0,17
Глутатионпероксидаза, е/чНв	95,46 ± 2,14	81,46 ± 1,56 $p_1 < 0,001$	84,6 ± 1,85 $p_1 < 0,05$	82,64 ± 1,86 $p_1 < 0,001$	80,02 ± 1,85 $p_1 < 0,001$
	105,9 ± 3,42	99,18 ± 3,16	91,18 ± 1,14	104,49 ± 0,62	107,42 ± 1,05
СОД, е/мл.ц.кр.	269,3 ± 6,7	170,42 ± 1,35 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	183 ± 3,16	181,46 ± 2,42	190,07 ± 2,69 $p_2 < 0,05$
	Ц	300,5 ± 2,34	209,39 ± 7,0	178,5 ± 3,89	166,45 ± 2,0

Примечание: p_1 – достоверность различий циклофосфана (Ц) и нооклерина по отношению к данным интактных животных; p_2 – достоверность различий нооклерина по отношению к данным животных, получавших циклофосфан.

Под влиянием циклофосфана концентрация холестерина повышалась в 2,7; 3,2; 3,35; 2,8 раз на всех этапах исследования (развивался синдром внепеченочного холестаза – повышается холестерин, билирубин, щелочная фосфатаза). Циклофосфан вызывал вторичную гиперхолестеролемию, которая возможна при патологии печени, сопровождающейся внутри- и внепеченочным холестазом, поражениях почек (гломерулонефрите, нефротическом синдроме с отеками, хронической почечной недостаточности) и поджелудочной железы. Уровень триглицеридов после курса антибиотика (15-е сутки) повышался на 25,5 %, на 29-е сутки – на 51 %. Гипертриацилглицеринемия является следствием поражения печени, панкреатита, нефротического синдрома. Циклофосфан ингибировал белоксинтезирующую функцию. Содержание общего белка сыворотки крови у животных снижалось до 17,2 % (на 22-е сутки) во время введения антибиотика, не восстанавливаясь после его отмены. Отрицательная динамика наблюдалась при определении содержания альбуминов, имела тенденцию к снижению от $40,68 \pm 0,46$ до $37,4 \pm 0,36$ г/л. Изменения белкового спектра сыворотки крови при введении циклофосфана характеризовались снижением всех фракций. Существенная негативная динамика наблюдалась после прекращения введения антибиотика, что проявлялось в снижении фракции α_1 в 1,4 раза, с $4,6 \pm 0,1$ до $3,3 \pm 0,09$ г/л, α_2 в 1,4 раза с $4,1 \pm 0,03$ до $2,9 \pm 0,1$ г/л, β с $7,25 \pm 0,3$ до $5,45 \pm 0,1$ г/л, γ в 1,7 раза с $7,1 \pm 0,05$ до $4,2 \pm 0,02$ г/л. Таким образом, введение циклофосфана оказывает гепатотоксическое действие, которое проявлялось в развитии цитолитического синдрома, угнетения белоксинтезирующей функции печени.

Следующим этапом исследования было изучение функционального состояния печени по индикаторным ферментам при воздействии повреждающего фактора циклофосфана, при введении его в/в в той же дозе 20 мг/кг через сутки (курсовая доза 100 мг/кг). Циклофосфан оказывал гепатотоксическое действие, о чем свидетельствовало повышение активности цитоплазматических ферментов гепатоцитов. Активность АЛТ возрастала у всех животных на 45,4 % на 15-е сутки и на 54,5 % на 29-е сутки относительно контроля (0,22). После недельного курса антибиотика активность АЛТ снижалась на 27,3 %. После отмены циклофосфана активность АЛТ сохранялась на таком же высоком уровне. Активность АСТ не отличалась от контрольных цифр, но соблюдалась тенденция к повышению во время инъекций циклофосфана. Активность ЛДГ изменялась таким же образом, как и другие ферменты, а именно их активность возрастала на восьмые сутки до 199,8 %, на 22-е сутки повышалась до 159,5 %, на 29-е сутки – до 165,8 %. Повышение активности ЩФ подтверждает гепатотоксическое действие циклофосфана и проявляется активацией фермента на восьмые сутки до 338,2 %, к 15-м суткам – до 292,8 %, на 22-е сутки – до 223,5 %, на 29-е сутки – до 369,75 % относительно контроля.

В плазме крови экспериментальных животных на фоне циклофосфана в той же курсовой дозе выявлено увеличение конечных продуктов процесса перекисного окисления липидов, что проявлялось ростом уровня МДА на всех этапах исследования, не исключая отдаленные периоды после прекращения введения антибиотика, а именно: на 22-е сутки повышался на 54,8 %, на 29-е сутки – на 70,8 %. Активность каталазы постепенно снижалась на 7,7; 13,4; 19,82; 22,1 % соответственно на 8-е, 15-е, 22-е, 29-е сутки относительно контроля. Циклофосфан инактивировал СОД. Со второй недели эксперимента уровень СОД снижался на 22,3 %, с третьей недели – на 33,72 %, к концу

исследования – на 38,2 % относительно контроля. Активность глутатионпероксидазы не претерпевала резких отклонений от уровня контроля. Таким образом, циклофосфан активировал механизмы свободнорадикальных процессов с параллельным угнетением активности антиоксидантных ферментов СОД и каталазы.

Таким образом, циклофосфан оказывает выраженное гепатотоксическое действие, которое проявлялось в инактивации белково-, холестерин-, мочевиносинтезирующей функции печени и повышении уровня мочевины, холестерина, билирубина, мочевой кислоты, инициирует перекисное окисление липидов, повышает уровень МДА, снижает активность ферментов антиоксидантной защиты – СОД, каталазы, глутатионпероксидазы как в сыворотке крови, так и в тканях. Последнее предопределяет целесообразность использования данных показателей для диагностики изменения функции печени.

Исследование биохимического состава крови при введении циклофосфана с коррекцией нооклерином, восстанавливающим гепатосинтезирующую, дезинтоксикационную функции печени проводили по содержанию белка, мочевины, креатинина, билирубина, холестерина, триглицеридов и определению уровня глюкозы. Терапия нооклерином создает состояние гипергликемии только во время введения циклофосфана, концентрация глюкозы на 26,5 % выше контроля на восьмые сутки, на 47,1 % – на 15-е сутки. После прекращения введения циклофосфана уровень сахара восстанавливается до нормы. Мочевинообразовательная и холестеринсинтезирующая функции печени после проведения курса антиоксиданта восстанавливаются. Уровень мочевины снижается только после первого введения антибиотика (на восьмые сутки) относительно контроля на 14,71 % и повышается на 15-е и 22-е сутки на 29,7 и 44,1 %. К 29-м суткам мочевина восстанавливается до уровня контроля. Холестерин сохранялся более низким (в 1,6 раз) по отношению к циклофосфану, но возрастал на 22-е сутки на 121,9 %, на 29-е сутки – на 73,6 % относительно контроля. Мочевая кислота имела тенденцию к снижению $46,5 \pm 2,87$; $41,4 \pm 2,06$; $37,4 \pm 0,95$; $30,53 \pm 0,67$ в соответствующие сроки исследования на 31,53; 39,12; 45 и 55,11 % ниже относительно контроля, но сохранялась выше по отношению к антибиотику. Концентрация креатинина соответствует уровню контроля и сохраняется на значительно низких показателях (на 23,5 % ниже на 15-е сутки, на 13,1 % – на 22-е сутки, 13,4 % – на 29-е сутки) относительно циклофосфана, что подтверждает восстановление почечной фильтрации. Концентрация билирубина достоверно сохраняется на значительно низком уровне относительно циклофосфана. Так же изменяется прямой билирубин. Уровень триглицеридов соответствует контролю и ниже относительно циклофосфана во время всего периода исследования. Содержание общего белка сыворотки крови у животных сохранялось на уровне контроля, но было значительно выше значений при инъекциях циклофосфана (на 11,36 % на 29 сутки), так же изменялась концентрация альбуминов. Изменения белкового спектра сыворотки крови при введении антиоксиданта характеризовались изменением глобулиновых фракций, а именно: α_1 повышалась на 24,4 %, α_2 – на 55,2 %, β – на 19,3 % и γ – на 14,3 % на 29-е сутки относительно циклофосфана. α_2 , β и γ белковые фракции снижались относительно контроля на 15-е сутки, не изменялись во все остальные сроки исследования относительно контроля.

Мы исследовали восстановление функционального состояния печени нооклерином при введении циклофосфана по ферментативному уровню. Определяли активность ферментов печени АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ. Активность АЛТ соответствовала контрольным цифрам. Активность АСТ сохранялась ниже контрольных значений. Нооклерин снижал активность ЛДГ по отношению к циклофосфану на 43,56 % на восьмые сутки, на 66,5 % – к 22-м суткам, на 46,18 % – на 29-е сутки. Активность ЩФ снижалась на 26; 28,1; 22,14; 41 % в идентичные периоды исследования относительно циклофосфана, но сохранялась выше контроля. Можно сказать, что нооклерин стабилизирует все ферменты печени.

Использование нооклерина в качестве корректора антиокислительной активности циклофосфана показало достоверное снижение уровня МДА на 45; 46,1; 55; 54,6 % относительно циклофосфана в соответствующие периоды исследования, на 41,5 % – относительно контроля с первого введения корректора (на восьмые сутки) и сохранялось на таком уровне в течение всего периода исследования. Активность каталазы после завершения курса введения антибиотика (на 15-е сутки) повышалась и становилась выше на 9,4; 21,68 и 28,46 % относительно соответствующего показателя на 15-е, 22-е и 29-е сутки при введении циклофосфана. Такая же тенденция прослеживалась при исследовании активности СОД с более выраженным подъемом активности после завершения курса антибиотика. Активность СОД повышалась на 29-е сутки на 14,2 % относительно антибиотика. Глутатионпероксидаза, как и при инъекциях этилметилгидроксипиридина гемисукцината, инактивировалась на 14,67 % с восьмых суток и сохранялась на таком уровне в течение всего периода, что может быть связано с утилизацией большого количества липоперексидов путем их восстановления или нуклеофильного обмена или напряжением альтернативных антиоксидантных систем.

Выводы

Таким образом, введение нооклерина оказывает выраженное гепатопротекторное действие, которое проявлялось в активации белково-, холестерин-, мочевиносинтезирующей функции печени. Нооклерин стабилизирует высвобождение печеночных ферментов, большинство из них находится на уровне контроля. Нооклерин проявляет антиоксидантные свойства, угнетая образование МДА и активируя ферменты антиоксидантной системы защиты.

Список литературы

1. **Caro, A. A.** Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP 2 E1 / A. A. Caro, A. I. Cererbum // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – V. 44. – P. 27–42.
2. **Gerber, M.** Oxidant – antioxidant status alterations in cancer patients: relationship to tumor progression / M. Gerber, C. Astre, C. Sagala // *J. Nutrition.* – 1996. – V. 126. – P. 1201–1207.
3. **Papas, A. M.** Determination of antioxidant status in humans / A. M. Papas // *Lipids.* – 1996. – V. 5. – P. 77–82.
4. **Анисимов, В. Н.** Световой режим, мелатонин и риск развития рака / В. Н. Анисимов [и др.] // *Вопросы онкологии.* – 2006. – Т. 52. – № 5. – С. 491–498.
5. **Катикова, О. Ю.** Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом / О. Ю. Катикова // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2002. – № 6. – С. 53–56.

6. **Лужникова, Е. А.** Нарушения процессов ПОЛ и антиоксидантной системы крови при острых отравлениях психотропными препаратами / Е. А. Лужникова, К. К. Ильяшенко, П. П. Голиков, Б. В. Давыдов [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2002. – № 2. – С. 20–23.
7. **Лынев, С. И.** Влияние анестезии на перекисное окисление липидов, антиоксидантную систему и липидный обмен при кесаревом сечении у рожениц с тяжелыми формами позднего гестоза / С. И. Лынев, Г. С. Кенгерли // *Анестезиология и реаниматология*. – 2000. – № 2. – С. 17.
8. **Hoef Van M. E. H.** Doseescalating induction chemotherapy by lenograstin preceding high-dose consolidation chemotherapy for advanced breast cancer / M. E. H. Van Hoef, L. Baumann, C. Lange [et al.] // *Ann. Oncol.* – 1994. – V. 5. – P. 217–224.
9. **Власов, А. П.** Модификация обмена липидов при панкреатите под влиянием мексидола / А. П. Власов, В. А. Трофимов, В. А. Березин [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2003. – № 1. – С. 40–45.
10. **Волчегорский, И. А.** Эффективность производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы / И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чащина // *Клиническая медицина*. – 2004. – № 11. – С. 31–35.
11. **Девяткина, Т. А.** Влияние мексидола на процессы гликолиза при остром стрессе / Т. А. Девяткина, Е. М. Важничая, Р. В. Луценко // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2004. – Т. 67. – № 4. – С. 47–49.
12. **Девяткина, Т. А.** Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени / Т. А. Девяткина, Р. В. Луценко, Е. М. Важничая // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2002. – Т. 66. – № 3. – С. 56–58.
13. **Дюмаев, К. М.** Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС / К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смиронов. – М., 1996. – С. 52.
14. **Дугиева, М. З.** Клиническая эффективность антиоксидантной терапии в хирургической практике / М. З. Дугиева, З. З. Багдасарова // *Анестезиология и реаниматология*. – 2004. – № 2. – С. 73–76.
15. **Wiseman, H.** Damage of DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression of cancer / H. Wiseman, B. Halliwell // *Biochem. J.* – 1996. – V. 313. – P. 17–29.
16. **Зайцев, В. Г.** Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2003. – Т. 66. – № 4. – С. 66–70.
17. **Немцова, Е. Р.** Антиоксиданты – место и роль в онкологии / Е. Р. Немцова, Т. В. Сергеева, О. А. Безбородова, Р. И. Якубовская // *Российский онкологический журнал*. – 2003. – № 5. – С. 48–53.
18. **Вершинина, С. Ф.** Применение природных биорегуляторов в онкологии / С. Ф. Вершинина, Е. В. Потявина // *Вопросы онкологии*. – 2003. – Т. 49. – № 2. – С. 145–151.
19. **Горенкова, Н. А.** Коррекция постреанимационных нарушений поведенческих реакций мексидолом и киоторфином / Н. А. Горенкова, И. В. Назаренко, И. В. Саморукова [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2002. – № 6. – С. 63–66.
20. **Новиков, В. Е.** Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии / В. Е. Новиков, Н. Н. Маслова // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2003. – Т. 66. – № 4. – С. 9–11.
21. **Богущ, Т. А.** Снижение токсичности и повышение эффективности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции активности монооксигеназ печени: от эксперимента – в клинику / Т. А. Богущ, Е. А. Богущ, Л. А. Дурнов, А. Б. Сыркин // *Вестник РАМН*. – 2002. – № 1. – С. 37–41.

22. **Малиновская, Е. А.** Влияние гепатопротекторов на эффективность терапии экспериментальных опухолей циклофосфаном / Е. А. Малиновская, А. С. Саратиков, Н. В. Чердынцева // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 6. – С. 29–33.

Микуляк Надежда Ивановна

кандидат биологических наук, доцент,
заведующая кафедрой физиологии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет

E-mail: normphys@mail.ru

Mikulyak Nadezhda Ivanovna

Candidate of biological sciences,
associate professor, head of human
physiology sub-department,
Medical institute, Penza State University

Кинзирская Юлия Александровна

кандидат медицинских наук, ассистент,
кафедра клинической фармакологии
Российский государственный
медицинский университет

E-mail: normphys@mail.ru

Kinzirskaya Yuliya Alexandrovna

Candidate of medical sciences, assistant,
sub-department of clinical pharmacology,
Russian State Medical University

Микуляк Артур Иванович

студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный университет

E-mail: mixuss@rambler.ru

Mikulyak Artur Ivanovich

Student, Medical institute,
Penza State University

УДК 621.1. 616-006-085

Микуляк, Н. И.

Патогенетическое обоснование применения нооклерина (деанола ацеглумата) в восстановлении метаболического потенциала крови /
Н. И. Микуляк, Ю. А. Кинзирская, А. И. Микуляк // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – № 3 (11). – С. 41–53.