



Хуснутдинова Н.Ю.<sup>1</sup>, Репина Э.Ф.<sup>1</sup>, Каримов Д.О.<sup>1</sup>, Тимашева Г.В.<sup>1</sup>, Якупова Т.Г.<sup>1</sup>,  
Мустафин А.Г.<sup>2</sup>, Смолянкин Д.А.<sup>1</sup>

## Гепатопротекторная эффективность применения оксиметилурацила на различных экспериментальных моделях

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

<sup>2</sup>Уфимский институт химии ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», 450054, Уфа, Россия

**Введение.** Формирование токсического поражения печени происходит при участии различных механизмов патологических процессов. Значительную роль при этом играют химические вещества, лекарственные средства и алкоголь. Своевременный и корректный подбор препаратов коррекции будет способствовать уменьшению риска токсического поражения органа.

**Цель исследования** – сравнительная оценка гепатопротекторной активности оксиметилурацила на ранних сроках воздействия различных токсических агентов.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на белых аутбредных крысах-самцах при однократном введении гепатотоксикантов (тетрахлорметан, парацетамол, этанол) и препарата коррекции – оксиметилурацила – с последующим изучением биохимических показателей через 1 и 3 сут после введения химического агента.

**Результаты.** В результате проведённых исследований установлено, что уже через 1 сут после воздействия токсикантов в организме животных отмечаются определённые метаболические сдвиги. Коррекция тетрахлорметановой и парацетамольной интоксикации оксиметилурацилом приводит к нормализации функционального состояния гепатоцитов.

**Заключение.** Оксиметилурацил проявляет гепатопротекторные свойства уже на ранних этапах острого токсического поражения печени (1–3 сут), наиболее эффективен при тетрахлорметановой и парацетамольной интоксикации.

**Ключевые слова:** тетрахлорметан; парацетамол; этанол; гепатотоксичность; оксиметилурацил; биохимические показатели; лабораторные животные

**Для цитирования:** Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Якупова Т.Г., Мустафин А.Г., Смолянкин Д.А. Гепатопротекторная эффективность применения оксиметилурацила на различных экспериментальных моделях. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(11): 1278–1282. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1278-1282>

**Для корреспонденции:** Хуснутдинова Надежда Юрьевна, науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: husnutdinova.n76@gmail.com

**Участие авторов:** Хуснутдинова Н.Ю. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Репина Э.Ф. – концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, редактирование; Каримов Д.О., Якупова Т.Г., Смолянкин Д.А. – сбор материала и обработка данных; Тимашева Г.В. – сбор материала и обработка данных, статистическая обработка; Мустафин А.Г. – синтез оксиметилурацила. *Все соавторы* – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Работа проведена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» на 2016–2020 годы по теме 3.5, № гос. регистрации АААА-А16-116022610045-4.

**Заключение биоэтической комиссии:** исследование одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей.

Поступила: 02.06.2021 / Принята к печати: 28.09.2021 / Опубликована: 30.11.2021

Nadezhda Yu. Khusnutdinova<sup>1</sup>, Elvira F. Repina<sup>1</sup>, Denis O. Karimov<sup>1</sup>, Gulnara V. Timasheva<sup>1</sup>,  
Tat'yana G. Yakupova<sup>1</sup>, Akhat G. Mustafin<sup>2</sup>, Denis A. Smolyankin<sup>1</sup>

## Hepatoprotective efficacy of the use of oxymethyl uracil in various experimental models

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

<sup>2</sup>Ufa Institute of Chemistry, RAS, Ufa, 450054, Russian Federation

**Introduction.** The formation of toxic liver damage is carried out with the participation of various mechanisms of pathological processes. Chemicals, drugs and alcohol play a significant role. Timely and correct selection of correction drugs will help reduce the risk of toxic organ damage.

**The aim of the study** is a comparative assessment of the hepatoprotective activity of oxymethyluracil in the early stages of exposure to various toxic agents.

**Materials and methods.** The studies were carried out on male outbred white rats with a single injection of hepatotoxicants (carbon tetrachloride, paracetamol, ethanol) and a correction drug – oxymethyl uracil – followed by the study of biochemical parameters 1 and 3 days after the introduction of the chemical agent.

**Results.** As a result of the studies carried out, it was found that specific metabolic changes are noted already one day after exposure to toxicants in the body of animals. Correction of tetrachloromethane and paracetamol intoxication with oxymethyl uracil leads to the normalization of the functional state of hepatocytes.

**Conclusion.** Oxymethyl uracil exhibits hepatoprotective properties already in the early stages of acute toxic liver damage (1–3 days), being most effective in tetrachloromethane and paracetamol intoxication.

**Keywords:** carbon tetrachloride; paracetamol; ethanol; hepatotoxicity; oxymethyl uracil; biochemical indicators; laboratory animals

**For citation:** Khusnutdinova N.Yu., Repina E.F., Karimov D.O., Timasheva G.V., Yakupova T.G., Mustafin A.G., Smolyankin D.A. Hepatoprotective efficacy of the use of oxymethyl uracil in various experimental models. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(11): 1278–1282. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1278-1282> (In Russ.)

**For correspondence:** *Nadezhda Yu. Khusnutdinova*, MD, Researcher, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: husnutdinova.n76@gmail.com

**Information about authors:**

Khusnutdinova N.Y., <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180>  
Karimov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>  
Yakupova T.G., <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>  
Smolyankin D.A., <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>

Repina E.F., <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>  
Timasheva G.V., <https://orcid.org/0000-0003-2435-6939>  
Mustafin A.G., <https://orcid.org/0000-0002-8342-8787>

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

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

**Acknowledgement.** The work was carried out at the expense of subsidies to implement a state task within the framework of the sectoral research program of Rospotrebnadzor “Hygienic scientific substantiation of minimizing risks to the health of the population of Russia” for 2016–2020 on topic 3.5, State no. registration AAAA-A16-116022610045-4.

**Conclusion of the bioethical commission:** the study was approved by the bioethical commission of the “Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, carried out per the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS N 123), the directive of the European Parliament and the Council of the European Union 2010/63/EU of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Received: June 02, 2021 / Accepted: September 28, 2021 / Published: November 30, 2021

## Введение

По данным ВОЗ, большую часть общей заболеваемости населения составляют токсические поражения печени, имеющие тенденцию к увеличению частоты развития патологического процесса, обуславливая ухудшение состояния здоровья популяции в целом [1]. В развитии данной патологии значительное место занимает воздействие гепатотоксических агентов, вызывающих развитие морфологических и метаболических изменений различной степени выраженности [2, 3].

Под влиянием гепатотропных ядов в организме происходят различные химические реакции, такие как окислительный стресс, истощение запасов глутатиона, которые в свою очередь приводят к усилению влияния цитокинов на иммунную систему, а также к апоптозу (или гибели) клеток [4].

Одним из патогенетических механизмов химического поражения печени также является ишемия, которая может усиливать процессы свободно-радикального окисления в мембранах клеток [5–7].

Значительную роль в развитии заболеваний печени играют токсические вещества, лекарственные средства и алкоголь. Наиболее широко применяемыми для моделирования патологии печени у лабораторных животных представителями этих групп гепатотоксикантов являются тетрахлорметан (ТХМ), парацетамол и этанол [8, 9].

Классической моделью острого токсического повреждения печени является однократное или непродолжительное введение ТХМ, которое часто используется в экспериментальных целях для оценки эффективности новых лекарственных субстанций. В процессе биотрансформации ТХМ образуются более токсичные радикалы (трихлорметил и трихлорпероксил), которые индуцируют окислительный стресс и повреждение клеточных мембран [10].

Парацетамол (ацетоминофен), являясь лекарственным препаратом широкого спектра назначения и применения, вызывает нарушения в функционировании печени при использовании в дозах выше терапевтических. Токсическое поражение органа сопровождается цитолизом гепатоцитов. В основе механизма этих нарушений лежит прямое токсическое действие основного метаболита парацетамола N-ацетилбензохинонимина, который активизирует ПОЛ, нарушает процессы фосфорилирования и в конечном итоге истощает запасы глутатиона [11].

Отравление алкоголем и его суррогатами составляет большую группу токсических поражений печени. Большая часть токсических эффектов от приёма алкоголя, по мнению ряда авторов, связана с образованием ацетальдегида, который нарушает функции клеточных мембран, изменяя их проницаемость [12, 13].

Большое число различных причин токсического поражения печени усложняет задачу его медикаментозной коррекции. В настоящее время оправданным считается назначение

препаратов, обладающих гепатопротективным эффектом. Гепатопротекторы способствуют восстановлению основных функций печени, в том числе ферментативной активности [7]. По данным ряда авторов, высокий гепатозащитный эффект наблюдается у производных пиримидина, в частности 5-гидрокси-6-метилурацила (оксиметилурацил, ОМУ), у которого отмечено антиоксидантное противовоспалительное, иммуномодулирующее действие [14–16]. Пиримидиновые основания входят в состав нуклеиновых кислот, играют также важную роль в обменных процессах [15, 16]. Таким образом, поиск эффективных средств коррекции токсических повреждений печени остаётся актуальной задачей.

В связи с этим целью проведённых исследований являлось определение токсиканта, воздействие которого на ранних сроках наиболее эффективно подаётся коррекции оксиметилурацилом.

## Материалы и методы

В работе были использованы 98 белых аутбредных крыс мужского пола с исходной массой тела 200–220 г. Эксперименты проводились в первой половине дня [17]. При содержании и использовании животных соблюдались принципы Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей [18].

Острые патологические изменения в печени вызывали однократным введением следующих гепатотоксикантов:

- 1) ТХМ в виде 50% раствора на оливковом масле при подкожном введении в дозе 2 г/кг массы тела;
- 2) парацетамол в виде 10% раствора на 1% растворе крахмального киселя при введении *per os* в дозе 1 г/кг массы тела;
- 3) 40% водный раствор этилового спирта при введении в желудок в дозе 4 г/кг массы тела.

Животные, прошедшие период адаптации и не имевшие внешних признаков каких-либо заболеваний, с помощью случайной выборки были разделены на 7 групп, по 14 особей в каждой. Крысы 1-й группы служили отрицательным контролем и не подвергались воздействию; животным 2-й, 4-й и 6-й групп вводили токсиканты. Для коррекции токсического действия крысы в 3-й, 5-й и 7-й группах получали внутривенно в дозе 50 мг/кг массы тела оксиметилурацил через 1; 24; 48 и 72 ч после воздействия токсиканта.

Для характеристики протекания патологического процесса животных выводили из опыта через 1 (подгруппа а) и 3 (подгруппа б) суток после введения токсиканта и через 1 ч после поступления лекарственного препарата с забором крови для биохимических исследований сразу по окончании декапитации с предварительной эвтаназией углекислым газом.

Оценка метаболизма и функционального состояния печени заключалась в изучении активности следующих ферментов: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ). Учитывалось также содержание

**Изменения биохимических показателей сыворотки крови крыс через 1 и 3 сут после воздействия гепатотоксиканта и коррекции оксиметилурацилом,  $M \pm m$**   
**Changes in biochemical parameters of rat blood serum 1 and 3 day after exposure to hepatotoxicant and correction with oxymethyluracil,  $M \pm m$**

Показатель Indicators	Группа животных / Group of animals															
	Тетрачлорометан			Тетрачлорометан + оксиметилурацил			Парацетамол			Парацетамол + оксиметилурацил			Ethanol		Ethanol + oxymethyluracil	
	2a	2b	3	3a	3b	3	4a	4b	4	5a	5b	3	6a	6b	7a	7b
АсАТ, Е/л (AsAT, E)	173.7 ± 4.4	263.0 ± 25.9*	242.19 ± 17.56*	164.47 ± 5.39**	225.84 ± 14.1	209.53 ± 4.73	232.16 ± 8.43*	213.96 ± 8.87	192.37 ± 8.37	174.39 ± 10.36	162.4 ± 9.8	163.59 ± 6.85	164.9 ± 7.4			
АлАТ, Е/л (AlAT, E)	52.6 ± 2.0	106.13 ± 9.41*	109.7 ± 16.1*	72.23 ± 4.09**	78.5 ± 5.0**	62.91 ± 9.40*	72.51 ± 3.25*	60.34 ± 4.11	68.74 ± 5.15	50.46 ± 2.05	47.56 ± 2.00	36.33 ± 2.00	35.47 ± 3.007			
ЛДГ, Е/л (LDH, E)	2162.4 ± 100.7	2184.57 ± 279.60	1594.9 ± 34.5*	2155.29 ± 145.35	1893.0 ± 50.0**	2212.0 ± 164.08	2506.14 ± 168.71	2452.86 ± 114.66	2380.6 ± 292.3	2201.4 ± 173.6	1022.3 ± 142.3	1917.0 ± 177.0				
Щелочная фосфатаза, Е/л Alkaline phosphatase, E	308.8 ± 15.9	480.07 ± 87.93*	395.4 ± 35.0*	358.01 ± 13.52**	348.5 ± 36.9	493.11 ± 36.2*	333.7 ± 31.3*	413.3 ± 25.5	387.3 ± 30.3	364.43 ± 12.7*	270.47 ± 8.16*	393.4 ± 30.68	309.31 ± 24.74			
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	2.19 ± 0.12	1.34 ± 0.14*	1.46 ± 0.02*	1.27 ± 0.08	1.6 ± 0.06**	2.40 ± 0.12	2.65 ± 0.11*	2.32 ± 0.14	2.96 ± 0.12**	1.55 ± 0.14*	1.84 ± 0.08*	1.93 ± 0.12**	2.26 ± 0.12**			
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	0.88 ± 0.06	0.73 ± 0.05	0.78 ± 0.07	0.79 ± 0.13	0.57 ± 0.05	1.12 ± 0.08	1.21 ± 0.16	1.26 ± 0.07	1.05 ± 0.06	1.29 ± 0.15*	1.49 ± 0.20*	1.13 ± 0.22	0.74 ± 0.12**			
Мочевая кислота, ммоль/л Uric acid, mmol/l	123.9 ± 3.3	175.94 ± 20.20*	173.6 ± 3.3*	127.79 ± 4.34**	120.6 ± 7.5**	117.71 ± 7.78	124.26 ± 4.57	118.3 ± 7.62	121.24 ± 5.49	133.69 ± 3.26	133.40 ± 5.44	118.3 ± 7.62	121.24 ± 5.49			
Общий белок, г/л Total Protein, g/l	70.7 ± 0.75	67.14 ± 1.64	70.4 ± 1.7	64.83 ± 1.65	63.4 ± 2.24**	61.01 ± 2.21	68.2 ± 2.02	69.53 ± 1.57	69.39 ± 1.49	57.33 ± 1.28	52.31 ± 2.02*	68.23 ± 9.19	66.29 ± 1.22**			

Примечание. Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между животными групп: \* – 1 и 2а; \*\* – 2а и 3а; \* – 1 и 2б; \*\* – 2б и 3б.  
 Note. Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) between the animals of the groups: \* – 1 and 2a; \*\* – 2a and 3a; \* – 1 and 2b; \*\* – 2b and 3b.

в сыворотке холестерина, триглицеридов, общего белка и мочевой кислоты. Определение показателей проводили с использованием тест-наборов и контрольных материалов производства ООО «Вектор-Бест» на биохимическом анализаторе Stat Fax 3300 [19].

Полученные результаты обработаны с использованием программного пакета SPSS Statistics 21. Среднее арифметическое значение и стандартную ошибку, а также вероятность принятия нулевой гипотезы о совпадении распределений сравниваемых выборок определяли с использованием критерия Стьюдента. Для проверки статистической значимости различий между исследуемыми показателями экспериментальных групп применяли *U*-критерий Манна – Уитни. Значимыми признавали различия при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Проведённые исследования показали, что уже через 24 ч наблюдается развитие синдромов цитолиза, холестаза у крыс.

У животных группы 2а после поступления в организм ТХМ наблюдались изменения активности индикаторных ферментов – АсАТ, АлАТ, ЩФ, показателей белкового обмена – общего белка, а также общего метаболизма – холестерина и мочевой кислоты (таблица). При этом у животных через 1 сут после воздействия токсиканта наблюдалось повышение активности АсАТ в сыворотке крови на 51,4% и АлАТ в 2 раза, а также активности ЩФ на 55,2% по сравнению с контрольными животными. Одновременно значимо снизилось содержание холестерина в сыворотке крови на 61,1% и повысился уровень мочевой кислоты на 42%.

Через 3 сут после интоксикации у животных группы 2б сохранялись изменения биохимических показателей той же направленности (см. таблицу). А именно, отмечена активность АсАТ на уровне  $242,2 \pm 17,6$  Е/л, что на 39,4% выше показателя в контроле ( $173,7 \pm 4,4$  Е/л). Активность АлАТ повысилась в 2,1 раза и составила  $109,7 \pm 16,1$  Е/л в сыворотке животных группы 2б по сравнению с контрольными ( $52,6 \pm 2$  Е/л). В то же время активность ЛДГ снизилась на 26,2%. Одновременно регистрировалось изменение ЩФ в сторону повышения активности на 28%, содержание холестерина в сыворотке крови снизилось на 38,8%, а мочевой кислоты – повысилось на 40% у крыс после введения им ТХМ.

После коррекции тетрачлорметановой интоксикации оксиметилурацилом через 1 сут нами отмечено восстановление биохимических показателей в сыворотке крови крыс группы 3а до уровня контроля (см. таблицу). Так, активность ферментов АсАТ, АлАТ и ЩФ снизилась на 37,5; 32 и 26% соответственно и составила  $164,5 \pm 5,4$ ;  $72,2 \pm 4,1$  и  $358,0 \pm 13,5$  соответственно; уровень мочевой кислоты понизился на 27,3% и достиг уровня  $127,8 \pm 4,3$  ммоль/л; содержание холестерина не изменилось по сравнению с группой 2а. Через 3 сут у животных группы 3б наблюдалось снижение таких показателей, как активность АлАТ и концентрация мочевой кислоты, на 28,4 и 30,5% соответственно. Регистрировалось повышение уровня холестерина на 9,6% по сравнению с опытной группой 2б. Также наблюдалось восстановление активности ЛДГ до уровня показателя в 1-й группе животных (см. таблицу). Остальные изученные показатели через 1 и 3 сут не имели статистически значимых изменений.

При воздействии парацетамола у животных группы 4а установлено повышение активности АсАТ, АлАТ, ЛДГ и ЩФ через 1 сут после введения токсиканта (см. таблицу). Однако статистически значимые изменения наблюдались лишь у показателя



АлАТ (на 19,9%) и ЩФ (на 92,3%) по отношению к крысам 1-й группы ( $p < 0,05$ ). Изменения перечисленных показателей указывают на начало развития цитолитического и холестатического синдромов. Через 3 сут после воздействия парацетамола выраженность патологических процессов нарастала (см. таблицу), что проявлялось статистически значимым увеличением активности АсАТ на 18,6% и АлАТ на 37,8%, ЛДГ на 15,9% в сыворотке крови животных группы 4b по сравнению с крысами контрольной группы. Вместе с тем регистрировалось повышение показателей липидного обмена, а именно увеличилась концентрация холестерина на 21% ( $p = 0,05$ ) и триглицеридов на 33% ( $p = 0,01$ ) у животных, получавших парацетамол.

Введение ОМУ способствовало снижению высоких значений показателей цитолиза, холестаза и повышению показателей печёночно-клеточной недостаточности. Так, его двукратное применение приводило к снижению в сыворотке крови крыс группы 5a активности ЩФ и АлАТ на 16,2 и 4,08% соответственно по сравнению с группой животных, получавших только парацетамол (см. таблицу). Активность АсАТ и ЛДГ, а также уровень холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты под действием ОМУ существенно не изменялись. Следует отметить, что изучаемый препарат повысил уровень общего белка на 13,9% по сравнению с группой животных 4a.

Более длительное применение (4-кратное) препарата коррекции после воздействия парацетамола (группа 5b) также привело к снижению активности АсАТ, АлАТ и ЛДГ на 17,14; 5,2; 14,8% соответственно (см. таблицу). Одновременно отмечено восстановление белковосинтетической функции при интоксикации парацетамолом: уровень общего белка в сыворотке крови определялся на уровне  $69,39 \pm 1,49$  г/л в группе животных 5b, в то время как в группе 4b он имел значение  $68,2 \pm 2,02$  г/л.

После однократного введения этанола у крыс группы 6a через 1 сут установлено повышение активности ЛДГ и ЩФ в сыворотке крови, которые статистически значимо ( $p = 0,004$ ) изменились относительно контроля (см. таблицу); в то же время активность АсАТ и АлАТ снижалась, но без статистической значимости. Одновременно наблюдалось снижение уровня белка в 1,23 раза ( $p = 0,001$ ) и холестерина в 1,4 раза ( $p = 0,001$ ), отмечено повышение содержания триглицеридов на 84,2% ( $p = 0,004$ ) по сравнению с контролем, что свидетельствует о нарушении обмена липидов в организме.

В дальнейшем нарушения обменных процессов стали более выраженными (см. таблицу). Через 3 сут отмечалось снижение активности ЩФ на 37,8% ( $p = 0,004$ ) у крыс группы 6a относительно контрольной группы, АсАТ и АлАТ на 12,4 и 9,6% соответственно. Однако эти изменения не достигли статистической значимости. Также у животных данной группы сохранялся пониженный уровень общего белка,

холестерина и триглицеридов по сравнению с животными 1-й группы (см. таблицу). Содержание мочевой кислоты у опытных крыс не имело отклонений от контроля в данной серии эксперимента.

После введения препарата коррекции – ОМУ – у животных, получивших этанол в качестве гепатотоксиканта, наблюдалась нормализация активности ЩФ в сыворотке крови: при 4-кратном введении изучаемого препарата уровень фермента снизился до уровня контрольного значения и составил  $309,31 \pm 24,74$  Е/л у животных группы 7b (см. таблицу).

Коррекция алкогольной интоксикации ОМУ также способствовала восстановлению белковосинтетической функции клеток печени, что проявилось увеличением концентрации общего белка в сыворотке крови в опытной группе по сравнению с группой (см. таблицу). Также наблюдалась нормализация уровня холестерина и триглицеридов до контрольных значений. Перечисленные изменения биохимических показателей были статистически значимыми и регистрировались как через 1 сут, так и через 3 сут от начала эксперимента.

## Обсуждение

Результаты проведённого эксперимента показали, что гепатопротекторная активность оксиметилурацила выражена неодинаково при острой интоксикации на различных моделях патологии печени.

Так, ОМУ на модели поражения печени ТХМ и парацетамолом уже на ранних сроках воздействия демонстрирует способность существенно снижать активность сывороточных ферментов. Это, по-видимому, свидетельствует о способности изучаемого препарата препятствовать деградации клеточных мембран, происходящей под влиянием токсиканта [20].

Введение ОМУ после интоксикации этанолом способствовало восстановлению белковосинтетической функции клеток печени, а также наблюдалась нормализация липидного профиля.

## Заключение

Таким образом, действие оксиметилурацила, направленное на восстановление клеток печени и предотвращение негативного воздействия токсинов, наблюдается уже на ранних этапах острого токсического поражения печени, особенно при тетрахлорметановой и парацетамольной интоксикации. Итоги проведённой работы могут быть перспективны в плане применения ОМУ в качестве субстанции для снижения уровня повреждения печени в результате воздействия химических веществ.

## Литература

- Махмудов К.А., Гутникова А.Р., Абляева Н.Х., Баженов Л.Г., Касымов А.Х. Сравнительная оценка разных методов детоксикации при пестицидной интоксикации организма. *Токсикологический вестник*. 2004; (2): 9–12.
- Куденко С.А. *Основы токсикологии: научно-методическое издание*. СПб.: Фолиант; 2004.
- Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции. *Медицинский совет*. 2013; (6): 45–51.
- Азимова Г.С., Алиева А.М. Клинические особенности течения токсических гепатитов и их лечение (обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; (12): 44–7.
- Голиков С.Н., Санюцкий Н.В., Тиунов Л.А. *Общие механизмы токсического действия*. М.: Медицина; 1986.
- Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я. *Печень при интоксикации гепатотропными ядами*. Ташкент: Медицина; 1989.
- Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Зарубина И.В., Миронова О.П., Кудрявцев Б.Н., Шуленгин С.Н. Исследование гепатопротекторного эффекта бемитила на модели длительного токсического поражения печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; (2): 52–4.
- Zarezade V., Moludi J., Mostafazadeh M., Mohammadi M., Veisi A. Antioxidant and hepatoprotective effects of *Artemisia dracuncululus* against CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in rats. *Avicenna J. Phytomed*. 2018; 8(1): 51–62.
- Рудаков В.С., Восканян С.Э., Еремин И.И., Деев Р.В. Экспериментальные модели острой печеночной недостаточности. *Российский медицинский вестник им. академика И.П. Павлова*. 2015; (4): 138–44.
- Уразметова М.Д., Хаджибаев Ф.А., Мирзакулов А.Г., Акилов Б.Б. Методы формирования острой печеночной недостаточности в эксперименте (обзор литературы и собственные исследования). *Вестник экстренной медицины*. 2018; 11(4): 66–72.
- Катикова О.Ю. Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002; 65(6): 53–6.
- Чернова В.М. Токсические поражения печени: современные взгляды и подходы к терапии. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2011; (2): 26–30.
- Конопля А.И., Локтионов А.Л., Дудка В.В., Долгарева С.А., Сорокин А.В., Бушмина О.Н. Хроническая интоксикация этанолом: метаболические изменения, коррекция нарушений. *Токсикологический вестник*. 2015; (5): 25–30.

14. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. *Оксиметилурацил. Очерки экспериментальной фармакологии*. Уфа; 2001.
15. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. *Экспериментальная коррекция химических поражений печени производными пиримидина (эффективность и механизм действия)*. Уфа; 2002.
16. Мышкин В.А., Еникеев Д.А. *Коррекция постинтоксикационных нарушений*. Уфа; 2005.
17. Мелешин М.И., Скупневский С.В., Чопикашвили Л.В. Сезонные колебания гепатотоксичности тетрахлорметана у крыс в эксперименте. *Здоровье и образование в XXI Веке. Электронный сборник научных трудов*. 2009; 11(10): 424–5.
18. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. (ETS N 123). Страсбург; 1986.
19. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*. М.: Медпресс-информ; 2009.
20. Мирсаев Т.Р. Гепатопротекторное действие оксиметилурацила. *Фармация*. 2007; (2): 34–5.

## References

1. Makhmudov K.A., Gutnikova A.R., Ablyeva N.Kh., Bazhenov L.G., Kasymov A.Kh. Comparative evaluation of different methods of detoxification in case of pesticide intoxication of the body. *Toksikologicheskii vestnik*. 2004; (2): 9–12. (in Russian)
2. Kutsenko S.A. *Fundamentals of Toxicology: Scientific and Methodological Edition [Osnovy toksikologii: nauchno-metodicheskoe izdanie]*. St. Petersburg: Foliant; 2004. (in Russian)
3. Antonenko O.M. Hepatotoxicity: options for pharmacological correction. *Meditsinskiy sovet*. 2013; (6): 45–51. (in Russian)
4. Agzamova G.S., Alieva A.M. Clinical peculiarities and treatment of toxic hepatitis (review of literature). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2009; (12): 44–7. (in Russian)
5. Golikov S.N., Sanotskiy N.V., Tiunov L.A. *General Mechanisms of Toxic Action [Obshchie mekhanizmy toksicheskogo deystviya]*. Moscow; 1986. (in Russian)
6. Abdullaev N.Kh., Karimov Kh.Ya. *Liver in Case of Intoxication with Hepatropic Poisons [Pechen' pri intoksikatsii gepatotropnyimi yadami]*. Tashkent; 1989. (in Russian)
7. Okovityy S.V., Bezborodkina N.N., Zarubina I.V., Mironova O.P., Kudryavtsev B.N., Shulenin S.N. Studying the hepatoprotector effect of bemithyl on a model of chronic toxic liver damage. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2006; (2): 52–4. (in Russian)
8. Zarezade V., Moludi J., Mostafazadeh M., Mohammadi M., Veisi A. Antioxidant and hepatoprotective effects of Artemisia dracunculoides against CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in rats. *Avicenna J. Phytomed*. 2018; 8(1): 51–62.
9. Rudakov V.S., Voskanyan S.E., Eremin I.I., Deev R.V. Experimental models of acute liver failure. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2015; (4): 138–44. (in Russian)
10. Urazmetova M.D., Khadzhibaev F.A., Mirzakulov A.G., Akilov B.B. Experimental methods for the formation of acute liver failure (literature review and own research). *Vestnik ekstrennoy meditsiny*. 2018; 11(4): 66–72. (in Russian)
11. Katikova O.Yu. The effect of mexidol on the state of homeostasis and lipid peroxidation in guinea pigs intoxicated with paracetamol. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2002; 65(6): 53–6. (in Russian)
12. Chernova V.M. Toxic liver damage: modern views and approaches to therapy. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. 2011; (2): 26–30. (in Russian)
13. Konoplya A.I., Loktionov A.L., Dudka V.V., Dolgareva S.A., Sorokin A.V., Bushmina O.N. Chronic intoxication with ethanol: metabolic changes, correction of disturbances. *Toksikologicheskii vestnik*. 2015; (5): 25–30. (in Russian)
14. Myshkin V.A., Bakirov A.B. *Oxymethyluracil. Essays on Experimental Pharmacology [Oksimetiluratsil. Ocherki eksperimental'noy farmakologii]*. Ufa; 2001. (in Russian)
15. Myshkin V.A., Bakirov A.B. *Experimental Correction of Chemical Lesions of the Liver with Pyrimidine Derivatives (Efficacy and Mechanism of Action) [Ekspierimental'naya korrektsiya khimicheskikh porazheniy pecheni proizvodnymi pirimidina (effektivnost' i mekhanizm deystviya)]*. Ufa; 2002. (in Russian)
16. Myshkin V.A., Enikeev D.A. *Correction of Post-Intoxication Disorders [Korrektsiya postintoksikatsionnykh narusheniy]*. Ufa; 2005. (in Russian)
17. Meleshin M.I., Skupnevskiy S.V., Chopikashvili L.V. Seasonal variations in hepatotoxicity of carbon tetrachloride in rats. *Zdorove i obrazovanie v XXI Veke. Elektronnyy sbornik nauchnykh trudov*. 2009; 11(10): 424–5. (in Russian)
18. Council of Europe. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Strasbourg; 1986.
19. Kamyshnikov V.S. *Reference Book on Clinical and Biochemical Research and Laboratory Diagnostics [Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike]*. Moscow: Medpress-inform; 2009. (in Russian)
20. Mirsaev T.R. Hepatoprotective effect of oxymethyluracil. *Farmatsiya*. 2007; (2): 34–5. (in Russian)