

## РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РУНИХОЛА И S-АДЕНОЗИЛ-L-МЕТИОНИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ РЕЗЕРВНОГО РЯДА

Д. С. Суханов<sup>1</sup>, Т. И. Виноградова<sup>2</sup>, Н. В. Заболотных<sup>2</sup>, С. В. Оковитый<sup>3</sup>,  
С. Н. Васильева<sup>2</sup>, М. Л. Витовская<sup>2</sup>

В опытах на 47 белых беспородных крысах-самцах проведено доклиническое изучение гепатопротекторного действия рунихола и S-аденозил-L-метионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда (ПАСК, протионамид, циклосерин). Установлена способность исследуемых препаратов корректировать структурно-функциональные нарушения печени. И рунихол, и адеметионин способствовали снижению признаков структурно-функциональных нарушений печени, возникающих под влиянием резервных противотуберкулезных препаратов, обладая смешанным типом действия. Применение изучаемых препаратов в одинаковой степени способствовало восстановлению архитектоники паренхимы печени, уменьшая проявления дистрофии гепатоцитов, не оказывая влияния на проявления некробиотических процессов и мононуклеарной инфильтрации.

**Ключевые слова:** туберкулез; поражение печени; рунихол; S-аденозил-L-метионин

#### ВВЕДЕНИЕ

В условиях широкого распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий возрастает применение химиопрепаратов резервного ряда, обладающих различным спектром побочных реакций. Одним из наиболее частых осложнений терапии противотуберкулезными препаратами (ПТП) являются лекарственные поражения печени [1, 3].

В связи с этим продолжается разработка и изучение активности новых избирательных гепатопротекторных препаратов. Представителем этой группы может стать новая комбинация известных соединений под названием рунихол (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой), содержащая четыре активных компонента (янтарная кислота 0,25 г, метионин 0,05 г, инозин 0,1 г, таурин 0,05 г) и находящаяся на стадии доклинического изучения.

Цель исследования – изучить гепатопротекторное действие рунихола (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”,

Санкт-Петербург) и адеметионина (Хоспира С.п. А., Италия) при повреждении печени крыс ПТП резервного ряда.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 47 белых нелинейных крысах-самцах. Модели повреждения печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда выбраны с учетом данных нашего предыдущего эксперимента [6]: 1) путем введения только ПАСК в дозе 1400 мг; 2) при комбинированном воздействии трех ПТП – ПАСК (1400 мг/кг), протионамид (140 мг/кг), циклосерин (140 мг/кг).

Методом рандомизации сформировано 7 групп наблюдения: 1. Интактные животные ( $n = 5$ ); 2. Крысы, получающие внутривентрикулярно ПАСК 1400 мг/кг ( $n = 6$ ); 3. Крысы, получающие внутривентрикулярно ПАСК 1400 мг/кг + протионамид 140 мг/кг + циклосерин 140 мг/кг ( $n = 12$ ); 4. Крысы, получающие внутривентрикулярно рунихол 278 мг/кг + ПАСК 1400 мг/кг ( $n = 6$ ); 5. Крысы, получающие внутривентрикулярно адеметионин 161 мг/кг + ПАСК 1400 мг/кг ( $n = 6$ ); 6. Крысы, получающие внутривентрикулярно рунихол 278 мг/кг + ПАСК 1400 мг/кг + протионамид 140 мг/кг + циклосерин 140 мг/кг ( $n = 6$ ); 7. Крысы, получающие внутривентрикулярно адеметионин 161 мг/кг + ПАСК 1400 мг/кг + протионамид 140 мг/кг + циклосерин 140 мг/кг ( $n = 6$ ).

Расчет вводимых доз изучаемых препаратов производился с учетом средних дозировок, рекомендуемых инструкцией по медицинскому применению и коэффициента пересчета на крыс [5].

<sup>1</sup> Кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии (зав. – проф. А. В. Елькин) ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

<sup>2</sup> Лаборатория экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий (рук. – проф. Т. И. Виноградова) ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2 – 4.

<sup>3</sup> Кафедра фармакологии (зав. – проф. С. В. Оковитый) ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14, лит. А.

Гепатопротекторные препараты (рунихол и адеметионин) применяли за 1,5 ч до введения противотуберкулезных препаратов в течение 25 дней.

Помимо оценки летальности в исследуемых группах, проводили биохимическое исследование сыворотки крови на аппарате Синхрон (“Бэкман”, США). В комплексе биохимических исследований определяли: уровень общего билирубина, общего белка, общего холестерина и триглицеридов, активность ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратамино-трансаминазы (АсАТ) и щелочной фосфатазы.

Содержание адеметионина в печени крыс определяли по оригинальной методике, разработанной в ФГБУН “Институт токсикологии”, на хроматографе жидкостном Shimadzu LC-20 Prominence с диодно-матричным детектированием на колонке типа С18. Извлеченную печень крыс (1 г) помещали в стеклянный бюкс объемом 10 мл и добавляли 350 мг натрия хлорида, помещали в холодильник на 12 ч при 0–2 °С, после чего отбирали 100 мкл экстракта, добавляли 100 мкл водного раствора 16% муравьиной кислоты, перемешивали. Осадок фильтровали через ватный фильтр, полученный фильтрат подвергали дополнительной фильтрации через мембранный фильтр (диаметр пор – 0,45 мкм. Полученные фильтраты (как правило, не менее 100 мкл) последовательно вводили в хроматограф. Для каждой пробы получали по две воспроизводимых хроматограммы. Расчёт содержания адеметионина в образцах печени проводили по формуле:

$$X = \frac{C \cdot V}{m},$$

где:  $X$  – массовая доля адеметионина в пробе, мкг/г;  $C$  – массовая концентрация адеметионина в пробе, полученная из градуировочной характеристики, мкг/мл;  $V$  – объём буфера для экстракции, мл;  $m$  – масса навески, г.

Для патоморфологических исследований кусочки печени фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, осуществляли стандартную проводку, заливали в целлоидин – парафин – масло, срезы (4–6 мкм) выполняли на ротационном микротоме (Sakura, Япония), окрашивали гематоксилином и эозином, PAS и PAS+амилаза. Исследование препаратов осуществляли с помощью Эргономичного микроскопа Olympus BX45, снабженного программным обеспечением Olympus DP-Soft.

Индекс эффективности гепатозащитного действия исследуемых препаратов ИЭ (в %) рассчитывали как долевую разницу показателей тяжести поражения печени в контрольной группе и в группах животных, получавших исследуемые препараты.

В связи с нормальным распределением данных в статистической обработке использованы методы, применяемые для нормального распределения данных. Обработка полученных результатов проведена с помощью метода ANOVA для множественного сравнения выборочных средних. При опровержении нулевой ги-

потезы о равенстве средних исследуемых групп использовалось попарное сравнение с помощью  $t$ -критерия. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под влиянием ПАСК к 14-му дню наблюдения у животных отмечено развитие признаков общетоксического характера: летальность составила 33,3% (от исходного количества), дефицит массы тела по отношению к интактной группе крыс – 18% ( $p < 0,05$ ). Исследуемые препараты не оказывали защитного действия на общетоксические проявления ПАСК, более того при сочетанном применении ПАСК с адеметионином показатель летальности составил 50%. Это явилось основанием для приостановления исследования на 14-й день (таблица).

Анализ биохимических данных в группе животных, получавших на протяжении 14 дней только ПАСК, показал, что, по сравнению с интактным контролем, имели место увеличение содержания общего билирубина ( $p < 0,05$ ), нарастание активности маркеров цитолиза – ферментов АлАТ (в 1,6 раза,  $p < 0,05$ ) и АсАТ (в 1,2 раза  $p < 0,01$ ); маркера холестаза – щелочной фосфатазы (в 1,4 раза,  $p < 0,001$ ). Кроме того, выявлены тенденции нарушения белкового и липидного обмена: снижение общего белка (на 8,5%), повышение содержания холестерина и триглицеридов соответственно на 17,5 и 19,5%, количественные характеристики этих показателей не имели статистически значимых различий при сравнении с интактными животными. Содержание адеметионина в печени крыс в опытных группах не отличалось от уровня интактной группы.

При исследовании срезов ткани печени под влиянием токсической дозы ПАСК при сравнении с интактными крысами зарегистрировано нарушение долько-балочного строения печени у 50% выживших животных. У всех выживших крыс обнаружена также нерезко выраженная мононуклеарная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов. Во всех препаратах гепатоциты были резко увеличены в размерах (они становились набухшими с белковыми гранулами и пустотами в цитоплазме). В отдельных гепатоцитах отмечались признаки некробиоза. Окраска PAS и PAS+амилаза у крыс этой группы выявила отчетливые признаки углеводной дистрофии.

Рунихол и адеметионин способствовали существенному снижению тяжести гепатотоксических проявлений. Наиболее высокий терапевтический эффект (средний ИЭ +25,5%) получен при использовании рунихола, который, по сравнению с адеметионином, максимально снизил содержание билирубина (ИЭ +34,3% против +8%), а также холестерина и триглицеридов (ИЭ +19,7 и +44,6 % против –0,4 и +33,7%, соответственно) (таблица). Причем, концентрация холестерина и триглицеридов в крови крыс, дополнительно получавших рунихол, была достоверно ниже в 1,3 и 1,8 раза, чем у контрольных животных при воздействии ПАСК (соответ-

ственно,  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). В целом, исследуемые препараты обладали смешанным типом действия, т.е. уменьшали выраженность и синдрома цитолиза, и синдрома холестаза. В то же время оба препарата оказывали практически сопоставимый эффект по снижению активности маркеров цитолиза АлАТ и АсАТ, но достоверное уменьшение, по сравнению с группой контроля модели, отмечено только в отношении показателя активности АсАТ ( $p < 0,05$ ). И рунихол, и адеметионин способствовали снижению уровня щелочной фосфатазы-маркера холестаза, но только в условиях применения рунихола отмечено достоверно низкое содержание этого фермента в 1,4 раза, по сравнению с животными, подвергнутыми воздействию ПАСК ( $p < 0,05$ ). Средний суммарный индекс эффективности по величинам маркеров цитолиза и холестаза при сочетанном назначении рунихола и ПАСК составил +19,2%, что в 1,3 раза выше, чем при использовании адеметионина и ПАСК (ИЭ + 15,3%).

При использовании рунихола полной дисконфлексации балок не наблюдалось ни в одном случае, признаки белковой дистрофии гепатоцитов у крыс этой группы сохранялись, но глыбчатости и вакуолей в цитоплазме гепатоцитов было существенно меньше, чем в условиях воздействия ПАСК. Снизилась у крыс, получавших рунихол, и степень выраженности углеводной дистрофии, уменьшилась лимфоидная инфильтрация печени, не отмечено также признаков некробиоза.

Сравнивая эффект рунихола с адеметионином, можно отметить большое сходство в гепатозащитном действии обоих препаратов. Под влиянием адеметионина также отмечено восстановление архитектоники печени и снижение дистрофии гепатоцитов, обусловленной введением ПАСК. Можно отметить, что хотя число погибших крыс в группе животных, получавших адеметионин, было большим, но у всех трех выживших сохранность дольки-балочного строения печени была лучше, чем при введении рунихола, поскольку радиальное расположение балок на двух третях площади дольки сохранялось во всех случаях. Корректирующий эффект адеметионина на углеводную дистрофию печени также был более отчетливым. Во всех срезах содержание гликогена в гепатоцитах при окраске PAS отмечалось практически на всей площади дольки, неокрашенной оставалась только ее центральная часть. В то же время адеметионин, в отличие от рунихола, не уменьшил мононуклеарную инфильтрацию ткани печени, выявленную при введении ПАСК. Во всех трех случаях обнаружена отчетливая лобулярная и диффузная лимфоидная инфильтрация, хотя признаков некробиоза гепатоцитов не отмечалось.

Проведенные исследования показали, что введение крысам трех резервных препаратов (ПАСК, протионамид и циклосерин) в течение 14 дней также приводило к развитию общетоксических проявлений. Показатель летальности составил 25% (от исходного количества животных), дефицит массы тела крыс по отношению к

**Влияние рунихола и адеметионина на летальность и биохимические показатели крови и ткани печени крыс после введения ПАСК (1400 мг/кг) или комплекса резервных противотуберкулезных препаратов (ПАСК 1400 мг/кг + протионамид 140 мг/кг + циклосерин 140 мг/кг).**

№	Группа	Летальность, абс/%	Билирубин общий, мкмоль/л	Общий белок, г/л	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	Щелочная Фосфатаза, Ед/л	Содержание адеметионина, мкг/г
1	Интактные (n = 5)	0/0	0,84 ± 0,15	70,3 ± 1,61	2,12 ± 0,08	0,77 ± 0,06	40,8 ± 7,3	232,6 ± 5,92	245,6 ± 10,62	20,44 ± 2,49
2	ПАСК (n = 6)	2/33,3	1,75 ± 0,25 $p_{1-2} < 0,05$	64,8 ± 5,2	2,49 ± 0,16	0,92 ± 0,1	65,33 ± 5,17 $p_{1-2} < 0,05$	281,5 ± 8,46 $p_{1-2} < 0,01$	347,7 ± 11,3 $p_{1-2} < 0,001$	20,33 ± 1,15
3	ПТП (n = 12)	3/25,0	2,96 ± 0,19 $p_{1-3} < 0,001$	64,2 ± 0,98 $p_{1-3} < 0,01$	2,8 ± 0,07 $p_{1-3} < 0,01$	1,18 ± 0,07 $p_{1-3} < 0,001$	67,6 ± 3,42 $p_{1-3} < 0,01$	285,7 ± 8,56 $p_{1-3} < 0,001$	377,5 ± 17,21 $p_{1-3} < 0,001$	24,43 ± 1,05
4	ПАСК + рунихол (n = 6) ИЭ%	2/33,3	1,15 ± 0,17 +34,3	67,03 ± 3,74 +3,4	2,0 ± 0,11 $p_{2-4}, 0,05$ +19,7	0,51 ± 0,03 $p_{2-4} < 0,01$ +44,6	53,9 ± 4,84 +17,5	247,1 ± 10,31 $p_{2-4} < 0,05$ +13,9	256,9 ± 16,89 $p_{2-4} < 0,01$ +26,1	21,85 ± 3,48
5	ПАСК+ адеметионин (n = 6) ИЭ%	3/50,0	1,67 ± 0,13 $p_{1-5} < 0,01$ +8,0	61,7 ± 1,85 $p_{1-5} < 0,01$ -4,8	2,5 ± 0,29 -0,4	0,61 ± 0,1 +33,7	55,4 ± 8,2 +15,2	239,7 ± 9,63 $p_{2-5} < 0,02$ +14,8	292,5 ± 24,16 +15,9	20,4 ± 1,55
6	ПТП+рунихол (n = 6) ИЭ%	2/33,3	2,13 ± 0,2 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,02$ +28,0	60,1 ± 1,1 $p_{1-6} < 0,002$ $p_{3-6} < 0,02$ -6,4	2,25 ± 0,13 $p_{3-6} < 0,02$ +19,6	0,55 ± 0,12 $p_{3-6} < 0,001$ +53,4	45,5 ± 3,5 $p_{3-6} < 0,05$ +32,7	251,4 ± 16,12 +12,0	251,0 ± 20,6 $p_{3-6} < 0,002$ +33,5	17,93 ± 3,59
7	ПТП+ адеметионин (n = 6) ИЭ%	2/33,3	1,78 ± 0,37 $p_{3-7} < 0,02$ +39,9	57,5 ± 0,84 $p_{3-7} < 0,001$ -10,4	2,38 ± 0,15 $p_{3-7} < 0,01$ +15,0	0,88 ± 0,13 +25,4	44,7 ± 4,86 $p_{3-7} < 0,05$ +33,9	269,3 ± 17,98 +5,7	308,8 ± 23,6 $p_{1-7} < 0,05$ $p_{3-7} < 0,05$ +18,2	18,13 ± 2,39 $p_{3-7} < 0,05$

ИЭ (%)—индекс эффективности гепатозащитного действия исследуемых препаратов

интактным—11,6%. На фоне общетоксических проявлений регистрировали отчетливо выраженные нарушения функции печени: достоверное повышение коэффициента массы печени (4,3 усл.ед. против 3,1 усл. ед. в интактной группе,  $p < 0,01$ ), увеличение концентрации общего билирубина в периферической крови крыс в 3,5 раза ( $p < 0,001$ ), а также холестерина и триглицеридов—в 1,3 и 1,5 раза (соответственно,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ) (таблица). Кроме того, в крови животных этой группы обнаружено высокая активность маркеров цитолиза—ферментов АлАТ и АсАТ, превышение активности которых по сравнению с интактными крысами составило 1,7 и 1,3 раза (соответственно,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ), а также выявлено увеличение в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) содержания щелочной фосфатазы. В условиях применения ПТП произошло повышение содержания адеметионина в печени на 20%, по сравнению с интактным контролем.

Повреждение печени при комбинированном использовании резервных противотуберкулезных препаратов приводило к полной дисконфлексии балок печени.

На большей части площади долек во всех случаях обнаружены признаки резко выраженной белковой дистрофии, проявлявшейся в увеличении размеров гепатоцитов, их набухания, помутнении цитоплазмы, появлении в ней избыточной глыбчатости и вакуолизации и признаков некробиоза. Зарегистрирована мононуклеарная инфильтрация печени, в 3 из 9 случаев—с образованием мелкоочаговых скоплений некротизированных гепатоцитов. Гликоген при окраске Шифф реактивом определялся только в отдельных гепатоцитах периферической части долек.

Исследуемые препараты не оказывали сдерживающего, равно как и потенцирующего действия, на развитие общетоксических эффектов резервных ПТП. Во всех опытных группах уровень адеметионина снизился по сравнению с контролем, наиболее значимо у крыс, получавших на фоне ПТП таблетированную форму адеметионина ( $p < 0,05$ ) (таблица). В то же время исследуемые препараты в той или иной мере ослабляли выраженность гепатотоксических реакций противотуберкулезных препаратов. Рунихол достоверно, по сравнению с контрольными крысами, снижал в крови уровень билирубинемии в 1,4–1,5 раза ( $p < 0,05$ ), холестерина (в 1,2–1,4 раза,  $p < 0,05$ ) и триглицеридов (в 1,7–2,1 раза,  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ), маркеров цитолиза—АлАТ (в 1,2–1,5 раза,  $p < 0,05$ ) и АсАТ (на 12,0–16,8%), а также маркера холестаза—щелочной фосфатазы (в 1,4–1,5 раза,  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ).

Рунихол, вводимый на фоне трех резервных ПТП, способствовал нормализации долько-балочного строения органа. Так, полной дисконфлексии балок не отмечено ни в одном случае, в большинстве срезов (в 3 из 4), радиальное расположение балок прослеживалось на двух третях площади дольки, в только в 1 случае—на одной ее трети.

Под влиянием рунихола проявления белковой и углеводной дистрофии гепатоцитов, развивающихся при

комбинированном введении резервных противотуберкулезных препаратов, стали значительно менее выраженными. Так, разбухание гепатоцитов, белковая глыбчатость и вакуолизация их цитоплазмы обнаружены только в периферической части долек, а гликоген при окраске PAS не определялся только в незначительной части гепатоцитов.

Однако назначение рунихола на фоне ПАСК + Pt + Cs не привело к купированию мононуклеарной инфильтрации печени и явлений некробиоза, отмеченному при использовании препарата совместно с ПАСК.

Применение адеметионина способствовало снижению уровня билирубинемии (в 2,3 раза), уменьшения активности АсАТ и АлАТ на 6,3 и 14% (соответственно), а также щелочной фосфатазы в 1,3 раза (таблица). В этой группе животных, по сравнению с контрольными крысами, отмечено достоверное уменьшение: в 1,7 раза концентрации общего билирубина в крови ( $p < 0,05$ ), холестерина—в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ), активности АлАТ—в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), содержания щелочной фосфатазы—в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), что способствовало более выраженной протекции печеночной ткани от токсического повреждения резервными ПТП. В целом, средний суммарный индекс эффективности (по 7 биохимическим показателям) при сочетанном применении таблетированной лекарственной формы адеметионина (внутрижелудочное введение) и резервных ПТП составил +18,4%.

При гистологическом исследовании срезов ткани печени крыс, получавших адеметионин на фоне комбинации резервных противотуберкулезных препаратов, установлено, что степень сохранности архитектоники печени и восстановления дистрофических процессов полностью совпадала с данными у крыс, леченных рунихолом. Сопоставимыми оказались и степени нормализации белковой и углеводной дистрофии гепатоцитов. Необходимо отметить, что у 1 из 4 выжившей крысы выявлены очаги лимфоидной инфильтрации и крупные участки некробиоза, что совпадает с данными наших предыдущих исследований и свидетельствует об активации этим препаратом альтернативных процессов [7].

Таким образом, применение рунихола и адеметионина у крыс совместно с ПАСК или комплексом резервных ПТП оказало положительное влияние на биохимические маркеры и гистологические проявления поражений печени, не снижая летальность в исследуемых группах, а в ряде случаев и повышая ее.

Используемые в данном исследовании резервные ПТП в основном метаболизируются печенью: а) с участием ферментных систем гепатоцитов ПАСК ацетилируется; б) прогионамид подвергается сульфоксидации, десульфуриванию или дезаминированию после предварительного метилирования; в) менее изучен метаболизм циклосерина—по ряду данных он подвергается гидролитическому расщеплению [8, 10]. Летальность животных контрольных групп (2 и 3) объясняется сочетанным воздействием ПТП на печень (гепатотоксично-

стью) и другие органы и системы (общетоксическое действие). Гепатотоксическое действие ПАСК и протионамида реализуется посредством нарушения процессов детоксикации (подавление п-гидроксилирования), образования ковалентных связей с транспортными белками и ферментами гепатоцитов и инициацией свободнорадикальных процессов в мембранных структурах; токсическое действие циклосерина на печень не выражено [6, 9]. Сопутствующее воздействие на желудочно-кишечный тракт (ПАСК, протионамид) и нервную систему (циклосерин) усугубляет общетоксический эффект совместного применения этих препаратов. Важно отметить, что ПАСК, нарушая всасывание фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, приводит к торможению активности фолатзависимого фермента реметилирования S-аденозилгомоцистеина в S-аденозил-L-метионин. В условиях относительного избытка экзогенного адеметионина это способствует избыточному накоплению гомоцистеина с последующим повреждением эндотелия сосудов и активацией ПОЛ [4], что говорит о потенцировании экзогенным адеметионином общетоксического действия ПАСК (о чем свидетельствует повышение летальности животных в данной группе) при улучшении биохимических показателей и гистологической картины печени. Рунихол, имеющий в своем составе метионин, реализует данный механизм лишь частично и обладает меньшим усилением общетоксического действия, о чем свидетельствует статистически незначимое увеличение показателя летальности при их совместном применении с ПАСК. При совместном применении комплекса ПТП и изучаемых гепатопротекторов, возможно, имеет место фармакокинетическое взаимодействие лекарственных веществ на уровне первой или второй фазы их метаболизма, ослабляющее общетоксические и усиливающее гепатотоксические проявления ПАСК и протионамида, что пока не освещено в литературе. Статистически незначимое увеличение летальности при сочетанном применении гепатопротекторов и комплекса резервных ПТП, по-видимому, также связано с механизмами, затрагивающими цикл S-аденозил-L-метионина.

## ВЫВОДЫ

1. Исследуемые препараты—рунихол и адеметионин корректируют структурно-функциональные нарушения печени, развивающиеся под влиянием резервных противотуберкулезных препаратов, не оказывая сдерживающего действия на развитие общетоксических эффектов (особенно в случае совместного применения ПАСК и адеметионина).

2. Изучаемые препараты обладают смешанным типом действия, т.е. уменьшают выраженность и синдрома цитолиза, и синдрома холестаза.

3. Применение рунихола и адеметионина в одинаковой степени способствует восстановлению архитектоники паренхимы печени, уменьшает проявления дистрофии гепатоцитов, не оказывает влияния на проявления некробиотических процессов и мононуклеарной инфильтрации ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Аксенова, А. Р. Рейзис, С. Н. Борзакова и др., *Диагностика и лечение лекарственно-индуцированных поражений печени у детей и взрослых, больных туберкулезом. Методические рекомендации*. Москва (2012).
2. А. Банержи, *Медицинская статистика понятным языком. Практическая медицина*, Москва (2007).
3. Д. А. Иванова, *Туберкулез и болезни легких*, № 6, 60 – 69 (2011).
4. И. В. Маев, А. Н. Казюлин, П. А. Белый, *Витамины*, МЕД-пресс-информ, Москва (2011).
5. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая А. И. Венгеровский, В. В. Удут, Д. В. Рейхарт (составители), Москва (2012).
6. Д. С. Суханов, Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных и др., *Арх. патол.*, **74**(5), 51 – 57 (2012).
7. Д. С. Суханов, Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных и др., *Антибиот. и химиотер.*, **56**(1 – 2), 13 – 17 (2011).
8. В. В. Уткин. *Тер. арх.*, № 7, 73 – 79 (1961).
9. Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. соррел, Уиллис С. Мэдрей. *Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания*. (Серия “Болезни печени по Шиффу”), ГЭОТАР-медиа, Москва (2011).
10. К. М. Соуне, А. L. Pozniak, Mohammed Lamorde, M. Boffito, *AIDS*. 23, 437 – 446 (2009).

Поступила 1.10.13

## PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF RUNIHOL AND S-ADENOSYL-L-METHIONINE IN RATS WITH EXPERIMENTAL LIVER DAMAGE BY RESERVE ANTITUBERCULOSIS DRUGS

D. S. Sukhanov<sup>1</sup>, T. I. Vinogradova<sup>2</sup>, N. V. Zabolotnykh<sup>2</sup>, S. V. Okovityi<sup>3</sup>, S. N. Vasil'eva<sup>2</sup>, and M. L. Vitovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ligovskii prosp. 2, St. Petersburg, 191036, Russia

<sup>3</sup> Pharmacology Department, St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, ul. Prof. Popova 14/A, St. Petersburg, 197376а Russia

The hepatoprotective action of runihol and S-adenosyl-L-methionine (ademethionine) has been studied in a group of 47 white outbred male rats with model liver injury induced by reserve antituberculosis drugs (PAS, prothionamide, cycloserine). The ability of test drugs to correct structural and functional liver disorders is established. Both runihol and ademethionine favored decrease in the signs of structural and functional liver disorders induced by reserve antituberculosis drugs, Showing mixed type of action, the test drugs promoted recovery of the liver parenchyma and reduced manifestations of hepatocyte dystrophy to the same extent, without manifestations of necrobiotic processes and a mononuclear infiltration.

**Key words:** tuberculosis; liver injury; runihol; S-adenosyl-L-methionine