

УДК: 616.36:613.63

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА И БЕМИТИЛА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Кутлина Т.Г., Байгильдин С.С., Бакиров А.Б.

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

*Представлены обобщенные данные по экспериментальному (доклиническому) изучению сравнительной гепатозащитной эффективности оксиметилурацила и бемитила на моделях поражений печени производственными токсикантами и некоторыми лекарственными препаратами.*

*Установлено, что оксиметилурацил и бемитил обладают выраженным гепатопротекторным действием, которое может иметь самостоятельное клиническое значение.*

**Ключевые слова:** токсическое поражение печени, оксиметилурацил, бемитил, индекс эффективности, гепатотоксиканты

**Для цитирования:** Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Кутлина Т.Г., Байгильдин С.С., Бакиров А.Б. Сравнительная гепатопротекторная эффективность оксиметилурацила и бемитила при токсическом поражении печени. Медицина труда и экология человека. 2019; 1:78-81.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10013>

## COMPARATIVE HEPATOPROTECTIVE EFFICIENCY OF OXIMETHYLURACYL AND BEMYTHYL IN HEPATOTOXICITY

Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Kutlina T.G., Baygildin S.S., Bakirov A.B.

Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

*The generalized data on the experimental (preclinical) study of the comparative hepatoprotective efficacy of oxymethyluracil and bemythyl on models of liver lesions caused by occupational toxicants and some drugs are presented.*

*It has been shown that oxymethyluracil and bemythyl have a pronounced hepatoprotective effect, which may have independent clinical significance.*

**Keywords:** toxic damage to the liver, oxymethyluracil, bemythyl, efficiency index, hepatotoxicants.

**For quotation:** Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Kutlina T.G., Baygildin S.S., Bakirov A.B. Comparative hepatoprotective efficiency of oximethyluracil and bemythyl in hepatotoxicity. Occupational health and human ecology. 2019; 1:78-81.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10013>

С момента введения в медицинскую практику первых производных пиримидина и бензимидазола предпринимались попытки использовать их в качестве гепатопротекторов. Наше внимание привлекли два препарата, производное пиримидина – оксиметилурацил и производное бензимидазола – бемитил.

Оксиметилурацил (5-гидрокси-6-метилурацил) стимулирует иммунитет, регенераторные процессы, оказывает анаболический, антикатаболический эффекты, активизирует биоэнергетические процессы, некоторые ферменты антиоксидантной

защиты, подавляет альтерацию и экссудацию, регулирует процессы перекисного окисления липидов, стабилизирует мембраны клеток и органелл, усиливает активность АТФ-аз, является «ловушкой радикалов», защищает структуры от активных форм кислорода и токсичных перекисных соединений. Препарат обладает антиоксидантной активностью, стимулирует неспецифическую резистентность организма, оказывает неотропное, кардиопротекторное, стресспротекторное, дегемоглобинизирующее действие [1-3].

Бемитил – 2-этилтиобензимидазола гидробромид моногидрат. В основе его фармакологического действия лежит активация синтеза РНК и белка. Препарат оказывает благоприятное действие на митохондриальное окисление, обладает антиоксидантной, противогепатотоксической активностью, повышает устойчивость организма при острых интоксикациях ФОС, проявляет также церебропротекторные свойства [4].

#### **Материал и методы исследования**

Повреждение печени моделировали путем введения белым крысам-самцам гепатотоксикантов в следующих дозах:

- тетрахлорметан: 2 мл на кг массы тела через день в течение 30 дней;
- дихлорэтан: 0,01 от LD50 в течение 3 недель;
- трихлорметафос: 47 мг на кг (0,2 от LD50) ежедневно в течение 28 суток;
- 2,4-дихлорфенол: 400 мг на кг массы тела (0,8 от LD50);
- совтол: 0,25 мл на 100 г массы тела дважды в неделю в течение 28 суток + раствор этанола для питья;
- этанол: 7 мл на кг массы тела ежедневно в течение 7 дней;
- парацетамол: 2500 мг/кг внутрижелудочно в течение двух дней;
- противотуберкулезные препараты: изониазид – 50 мг/кг (подкожно), рифампицин – 250 мг/кг + пиразинамид – 45 мг/кг (внутрижелудочно), длительность применения – 14 дней.

В комплекс биохимических исследований входило определение общего белка, холестерина, триглицеридов и билирубина. Биохимическое исследование сыворотки крови выполняли на биохимическом анализаторе.

Оценку гепатозащитного действия оксиметилурацила и бемитила проводили путем определения индекса эффективности – ИЭ (в %) – долевой разницы показателей тяжести поражения печени в контрольной группе и группах животных, получавших исследуемые препараты. ИЭ гепатопротекторного действия определяли по формуле:  $ИЭ = (Ик - И_0) / Ик \times 100$ , где Ик и И<sub>0</sub> – средние значения показателей соответственно в контрольной и опытной группах. ИЭ вычисляли по данным функциональных показателей (билирубин, общий белок, холестерин и триглицериды).

**Положительное значение ИЭ** (плюс-эффект) – указывает на снижение показателя пораженности.

**Отрицательное значение ИЭ** (минус-эффект) – свидетельствует об увеличении показателя пораженности.

При оценке результатов использован параметрический тест Стьюдента-Фишера.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В результате проведенных исследований установлено, что оксиметилурацил и бемитил обладают определенной гепатопротекторной активностью (см. табл.) на моделях поражения печени как промышленными токсикантами (модели 1, 2, 3, 4, 5), так и некоторыми лекарственными препаратами (модель 7). Это проявлялось в нормализации уровня билирубина, холестерина, триглицеридов, повышении уровня общего белка в сыворотке крови.

Сопоставление ИЭ гепатопротекторного действия оксиметилурацила и бемитила позволяет заключить, что по способности нормализовать биохимические показатели сыворотки крови крыс и, следовательно, функционально-метаболическое состояние печени при ее повреждении модельными гепатотоксикантами препараты примерно равны. Однако на моделях повреждения печени тетрахлорметаном, парацетамолом и комплексом противотуберкулезных препаратов (модели 1, 7, 8) бемитил показал большую эффективность. Особенно эффективным он оказался на модели повреждения печени комплексом противотуберкулезных препаратов. На моделях повреждения печени дихлорэтаном, 2,4-дихлорфенолом, совтолом, этанолом более эффективным препаратом был оксиметилурацил.

Результаты морфологических исследований печени крыс, проведенных нами ранее, показали, что у крыс, получавших оксиметилурацил и бемитил параллельно с гепатотоксикантами, значительно в меньшей степени были выражены некротические изменения, жировая и зернистая дистрофия, лучше была сохранена балочная структура органа и более выраженно проявлялась активация регенераторных процессов [2].

Таблица

**Индексы эффективности гепатопротекторного действия оксиметилурацила и бемитила, рассчитанные по показателям функциональных маркеров повреждения печени ксенобиотиками**

№ пп	Токсические агенты	Индекс эффективности, %	
		оксиметилурацил	бемитил
1	тетрахлорметан	+33,2	+40,0
2	дихлорэтан	+41,0	–
3	трихлорметафос	+35,9	+33,9
4	2,4-дихлорфенол	+17,8	–
5	совтол	+24,4	+10,6
6	этанол	+14,4	–
7	парацетамол	+18,5	+24,5
8	комплекс противотуберкулезных препаратов	+9,6	+27,3

### Заключение

Таким образом, применение оксиметилурацила и бемитила целесообразно в условиях подострых интоксикаций тетрахлорметаном, трихлорметафосом, парацетамолом, оксиметилурацила – при отравлении дихлорэтаном, 2,4-дихлорфенолом, ПХБ-содержащим препаратом совтол и этанолом. При интоксикациях парацетамолом и комплексом противотуберкулезных препаратов более целесообразно использование бемитила.

**Список литературы:**

1. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Оксиметилурацил. Очерки экспериментальной фармакологии. Уфа; 2001.
2. Мышкин В. А., Бакиров А. Б., Ибатуллина Р. Б. Поражение печени химическими веществами. Функционально-метаболическая коррекция. Уфа; 2007.
3. Мышкин В. А., Бакиров А. Б. Окислительный стресс и повреждение печени при химических воздействиях. Уфа; 2010.
4. Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Зарубина И.В. и соавт. Исследование гепатопротекторного эффекта бемитила на модели длительного токсического поражения печени. Экспериментальная и клиническая фармакология 2006; № 2: 52 - 4

**References:**

1. Myshkin VA, Bakirov A. B. Oxymethyluracil. Essays on experimental pharmacology. Ufa; 2001.
2. Myshkin V. A., Bakirov A. B., Ibatullina R. B. Liver damage by chemical substances. Functional metabolic correction. Ufa; 2007
3. Myshkin V. A., Bakirov A. B. Oxidative stress and liver damage during chemical exposure. Ufa; 2010
4. Okovity S.V., Bezborodkina N.N., Zarubina I.V. et al. The study of the hepatoprotective effect of bemythyl on a model of long-term toxic liver damage. Experimental and Clinical Pharmacology 2006; No. 2: 52 - 4.

Поступила/Received:31.01.2019

Принята в печать/Accepted: 12.02.2019