

<https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-165-169>



## СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ В КОРРЕКЦИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПЕЧЕНИ И МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ

Н.С. Тропская<sup>1,2,\*</sup>, Ю.В. Гурман<sup>1</sup>, Е.А. Кислякова<sup>1</sup>, И.Г. Вилкова<sup>1</sup>, Е.В. Клычникова<sup>1</sup>,  
В.Н. Байматов<sup>3</sup>, Т.С. Попова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»  
129090, Российская Федерация, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт  
(национальный исследовательский университет)»  
125993, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 4

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии —  
МВА им. К.И. Скрябина»  
109472, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Скрябина, 23

В экспериментах на 55 крысах оценено влияние янтарной кислоты на морфофункциональное состояние печени и метаболизма при экспериментальном циррозе печени, вызванном длительным введением (в течение трёх недель) ацетаминофена в сочетании с высокожировой диетой.

Ежедневное введение янтарной кислоты в дозе 50 мг/кг на протяжении 2 недель приводило к разрешению холестатического синдрома, восстановлению показателей пигментного обмена, а также нормализации цитоархитектоники печени.

Таким образом, янтарная кислота как основа сукцинатсодержащих препаратов является эффективным гепатопротектором в метаболическом лечении цирроза печени.

**Ключевые слова:** сукцинатсодержащие препараты, метаболизм, цирроз печени

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Тропская Н.С., Гурман Ю.В., Кислякова Е.А., Вилкова И.Г., Клычникова Е.В., Байматов В.Н., Попова Т.С. Сукцинатсодержащие препараты в коррекции морфофункциональных нарушений печени и метаболизма при экспериментальном циррозе. *Биомедицина*. 2021;17(3E):165–169. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-165-169>

Поступила 17.05.2021

Принята после доработки 28.06.2021

Опубликована 20.10.2021

## SUCCINATE-CONTAINING DRUGS IN THE CORRECTION OF MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS OF THE LIVER AND METABOLISM IN EXPERIMENTAL CIRRHOSIS

Nataliya S. Tropkaya<sup>1,2,\*</sup>, Yulia V. Gurman<sup>1</sup>, Ekaterina A Kislyakova<sup>1</sup>, Irina G. Vilкова<sup>1</sup>,  
Elena V. Klychnikova<sup>1</sup>, Valeriy N. Baymatov<sup>3</sup>, Tamara S. Popova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department  
129090, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3

<sup>2</sup> Moscow Aviation Institute (National Research University)  
125993, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe Highway, 4

<sup>3</sup> *Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Scryabin  
109472, Russian Federation, Moscow, Akademika Scryabina Str., 23*

In experiments on 55 rats, the effect of the administration of succinic acid on the morpho-functional state of the liver and metabolism in experimental liver cirrhosis caused by prolonged administration (within 3 weeks) of acetaminophen in combination with a high-fat diet was evaluated. Daily administration of succinic acid at a dose of 50 mg/kg for 2 weeks led to the disappearance of cholestatic syndrome, restoration of pigment metabolism parameters, and normalization of liver cytoarchitectonics. Thus, succinic acid as a basis for succinate-containing drugs is an effective hepatoprotector in the metabolic treatment of liver cirrhosis.

**Keywords:** succinate-containing drugs, metabolism, liver cirrhosis

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Tropkaya N.S., Gurman Y.V., Kislyakova E.A., Vilkova I.G., Klychnikova E.V., Baymatov V.N., Popova T.S. Succinate-Containing Drugs in the Correction of Morphofunctional Disorders of the Liver and Metabolism in Experimental Cirrhosis. *Journal Biomed.* 2021;17(3E): 165–169. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-165-169>

Submitted 17.05.2021

Revised 28.06.2021

Published 20.10.2021

## Введение

В последнее десятилетие усилился интерес врачей и исследователей к группе антигипоксантов/антиоксидантов, которые используются с целью коррекции патогенетически значимых нарушений метаболизма гепатоцитов при поражениях печени различного генеза. Общим для сукцинатсодержащих гепатопротекторов является присутствие янтарной кислоты (ЯК) как промежуточного продукта цикла Кребса. В физиологических условиях ЯК диссоциирована, поэтому название её аниона — «сукцинат» — часто применяют как синоним термина «янтарная кислота». ЯК является универсальным промежуточным метаболитом, окисляется сукцинатдегидрогеназой, что приводит к ресинтезу АТФ, который необходим для нормального функционирования клеток [3]. Главные преимущества ЯК перед другими метаболическими субстратами особенно значимыми становятся в условиях гипоксии, на начальных этапах которой продукция эндогенного субстрата и скорость его окисления возрастают. При декомпенсации эндогенной продукции ЯК наступает активация анаэробного гликолиза. В этот момент

и до наступления необратимых биохимических повреждений восстановление процессов энергообмена начинает зависеть от экзогенно поступающей ЯК [1].

**Целью** работы явилось изучение влияния экзогенной ЯК на морфофункциональные изменения печени и метаболизма при экспериментальном циррозе.

## Материалы и методы

Исследования выполнены на 55 крысах-самцах популяции линий Вистар массой тела 400–450 г в возрасте 12 мес. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Крысы адаптировались в течение 1 мес. в виварии. Все животные содержались в лаборатории в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 20–24°C и влажности 45–65%, режим освещённости: с 8<sup>00</sup> до 20<sup>00</sup> — свет, с 20<sup>00</sup> до 8<sup>00</sup> — сумеречное освещение.

В качестве стандартной диеты использовали изокалорическую смесь для энтерального питания «Нутризон», содержащую 16% белка, 49% углеводов

и 35% жиров. Моделирование цирроза печени (ЦП) осуществляли введением ацетаминофена на фоне высокожировой диеты [2]. Ацетаминофен вводился животным в течение 21-го дня внутрижелудочно перед утренним кормлением в суточной дозе 500 мг/кг. К стандартной диете было добавлено кукурузное масло в дозе 2,1 мл/сут., что соответствовало дополнению к основному рациону 40% жира от общей суточной калорийности. Кукурузное масло вводили внутрижелудочно через 3 ч после введения ацетаминофена.

Было проведено две серии экспериментов. В 1-й серии изучали биохимические маркеры функционального состояния печени и метаболизма при экспериментальном ЦП. Исследовано две группы животных. В первой группе (интактная, n=14) животных в течение 21-го дня кормили стандартной диетой. Во второй группе (модель ЦП, n=8) животных кормили в течение 21-го дня стандартной диетой, а также вводили ацетаминофен в сочетании с кукурузным маслом. По окончании экспериментов производили взятие крови и образцов материала из левой боковой доли печени. Во 2-й серии оценивалось влияние введения ЯК на эффективность коррекции морфофункциональных и метаболических нарушений при экспериментальном ЦП. Исследовано две группы животных. В первой группе (контрольная — «самовосстановление», n=11) животных в течение 21-го дня кормили стандартной диетой, а также вводили ацетаминофен в сочетании с кукурузным маслом. Затем, в течение последующих 14-ти дней, животных переводили на стандартную диету. Во второй группе (опытная — коррекция ЯК, n=12) животных в течение 21-го дня кормили стандартной диетой, а также вводили ацетаминофен в сочетании с кукурузным маслом. Затем в течение последующих 14-ти дней переводили на стандартную диету с ежедневным

пероральным введением ЯК в дозе 50 мг/кг. По окончании экспериментов у животных забирали пробы крови и образцы материала из левой боковой доли печени.

Определение биохимических маркеров функционального состояния печени и метаболизма осуществлялось на биохимическом анализаторе Olympus AU2700 («Beckman Coulter», США). Для гистологического анализа материал фиксировали 12% нейтральным формалином, парафиновые срезы толщиной 7 мкм, а окрашивание проводили гематоксилин-эозином и трихром Маллори. Срезы просматривали на микроскопе Биомед-2 с применением цифровой фотокамеры с архивацией изображений.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. В связи с тем, что значения показателей во всех группах не имели нормального характера распределения, данные представляли как медиану и перцентили — Me (25;75) %. Для оценки различий между независимыми группами по уровню количественного признака использовали критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считались значения с  $p < 0,05$ .

## Результаты исследований

В 1-й серии экспериментов, по данным гистологического анализа, установлено, что через 3 недели после моделирования ЦП у животных наблюдалась дезорганизация пластинчатого строения в области триады печени, в портальной зоне инициировалось разрастание соединительной ткани. В целом наблюдалось нарушение макро- и микроархитектоники печени с развитием дистрофии, гиперплазии и формированием очагового биллиарного цирроза. При анализе основных показателей в крови животных наблюдалось статистически значимое повышение по сравнению с интактными животными уровня АЛТ

(187 (90;287) Ед./л против 34 (27;42) Ед./л), щелочной фосфатазы (379 (267;473) Ед./л против 132 (116;153) Ед./л), общего билирубина (4,9 (4,1;7,8) мкмоль/л против 1,5 (1,4;1,6) мкмоль/л), желчных кислот (51 (44;63) против 18 (15;26) мкмоль/л).

Во 2-й серии экспериментов в контрольной группе (через 2 недели после перевода животных на стандартную диету) сохранялась дезорганизация структур печени, выявлялись очаги деструкции с участками реактивной перестройки в дольках печени. В анализах крови было выявлено снижение значений АЛТ до уровня интактных животных — 38 (32;47) Ед/л ( $p>0,05$ ). При этом сохранялись повышенные уровни щелочной фосфатазы, общего билирубина и желчных кислот. В опытной группе введение ЯК в течение 2 недель приводило к усилению функциональной активности печени, увеличению количества фиксированных макрофагов и раскрытых желчных протоков и капилляров. При анализе основных показателей крови наблюдалась нормализация не только уровня АЛТ — 30 (27;38) Ед./л, но и щелочной фосфатазы — 160 (132;279) Ед./л, восстановление уровня желчных кислот — 28 (22;56) мкмоль/л и общего били-

рубина — 3,0 (3,0;3,3) мкмоль/л до уровня интактных животных.

## Выводы

1. При экспериментальном ЦП выявлены выраженные изменения метаболизма, развитие цитолитического синдрома, холестаза, значительные нарушения функционального состояния гепатоцитов с повреждением внешних мембран клеток печени, приводящим к массивному некрозу гепатоцитов.

2. После отмены ацетаминофена и высокожировой диеты и с переводом животных на стандартный рацион через 2 недели наблюдалось разрешение цитолитического синдрома, однако сохранялись выраженные нарушения цитоархитектоники печени и пигментного обмена с признаками холестаза.

3. Введение ЯК на протяжении 2 недель приводило к разрешению холестатического синдрома, восстановлению показателей пигментного обмена, а также к нормализации цитоархитектоники печени.

4. Таким образом, ЯК как основа сукцинатсодержащих препаратов является эффективным гепатопротектором в метаболическом лечении цирроза печени.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В. Янтарная кислота и её применение в медицине. Ч. I. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека. *Нефрология*. 2014;18(2):33–41. [Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V. Yantarnaya kislota i ee primeneniye v meditsine. Ch. I. Yantarnaya kislota: metabolit i regulator metabolizma organizma cheloveka [Succinic acid and its use in medicine. Part I. Succinic acid: Metabolite and regulator of the metabolism of the human body]. *Nefrology*. 2014;18(2):33–41. (In Russian)].
- Тропская Н.С., Кислякова Е.А., Вилкова И.Г. и др. Экспериментальная модель цирроза печени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;3:391–396. [Tropskaya N.S., Kislyakova E.A., Vilkova I.G., et al. Eksperimental'naya model' tsirroza pecheni [Experimental model of liver cirrhosis]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;3:391–396. (In Russian)].
- Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А. и др. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016;3:16–30. [Shahmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Hananashvili Ya.A., et al. Preparaty yantarnoy i fumarovoy kislot kak sredstva profilaktiki i terapii razlichnykh zabolevaniy [Preparations of succinic and fumaric acids as a means of prevention and therapy of various diseases]. *J. of Fundamental Medicine and Biology*. 2016;3:16–30. (In Russian)].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Тропская Наталия Сергеевна\***, д.б.н., ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»;  
**e-mail: [ntropskaya@mail.ru](mailto:ntropskaya@mail.ru)**

**Гурман Юлия Валерьевна**, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
**e-mail: [julka\\_gurman95@mail.ru](mailto:julka_gurman95@mail.ru)**

**Кислякова Екатерина Александровна**, к.б.н., ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
**e-mail: [kisliakovakatia@mail.ru](mailto:kisliakovakatia@mail.ru)**

**Вилкова Ирина Геннадьевна**, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
**e-mail: [vilkovaig@yandex.ru](mailto:vilkovaig@yandex.ru)**

**Клычникова Елена Валерьевна**, к.м.н., ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
**e-mail: [klychnikovaev@mail.ru](mailto:klychnikovaev@mail.ru)**

**Байматов Валерий Нурмухаметович**, д.вет.н., проф., ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА им. К.И. Скрябина»;  
**e-mail: [baymatovvaleriy@rambler.ru](mailto:baymatovvaleriy@rambler.ru)**

**Попова Тамара Сергеевна**, д.б.н., проф., ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
**e-mail: [popovanutr@mail.ru](mailto:popovanutr@mail.ru)**

**Nataliya S. Tropuskaya\***, Dr. Sci. (Biol.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department; Moscow Aviation Institute (National Research University);  
**e-mail: [ntropskaya@mail.ru](mailto:ntropskaya@mail.ru)**

**Yulia V. Gurman**, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;  
**e-mail: [julka\\_gurman95@mail.ru](mailto:julka_gurman95@mail.ru)**

**Ekaterina A. Kislyakova**, Cand. Sci. (Biol.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;  
**e-mail: [kisliakovakatia@mail.ru](mailto:kisliakovakatia@mail.ru)**

**Irina G. Vilkova**, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;  
**e-mail: [vilkovaig@yandex.ru](mailto:vilkovaig@yandex.ru)**

**Elena V. Klychnikova**, Cand. Sci. (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;  
**e-mail: [klychnikovaev@mail.ru](mailto:klychnikovaev@mail.ru)**

**Valeriy N. Baymatov**, Dr. Sci. (Vet.), Prof., Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Stryabin;  
**e-mail: [baymatovvaleriy@rambler.ru](mailto:baymatovvaleriy@rambler.ru)**

**Tamara S. Popova**, Dr. Sci. (Biol.), Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;  
**e-mail: [popovanutr@mail.ru](mailto:popovanutr@mail.ru)**

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author