

Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на биоэнергетику и перекисное окисление липидов печени при экспериментальной патологии, вызванной парацетамолом

В.В. Удут¹, А.И. Венгеровский², Д.А. Коршунов², Н.Н. Каркищенко³

¹ – НИИ фармакологии СО РАМН, Томск

² – Сибирский государственный медицинский университет, Томск

³ – Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: чл.-корр. РАМН проф. Удут Владимир Васильевич
udutv@mail.ru

Изучено влияние гепатопротекторов фосфолипидной структуры — эссенциале, эплира и их комбинаций с янтарной кислотой — на функциональное состояние, перекисное окисление липидов и биоэнергетику печени крыс при экспериментальной интоксикации парацетамолом. Препараты оказывают антиоксидантное действие, в крови уменьшают уровень общего и непрямого билирубина, активность aminотрансфераз и щелочной фосфатазы. Парацетамол разобщает окислительное фосфорилирование и ингибирует дыхательную активность митохондрий печени, эссенциале и эплир повышают сопряженность окисления и синтеза АТФ, в сочетании с янтарной кислотой устраняют ингибирующее действие парацетамола на кинетические параметры дыхательной цепи митохондрий печени.

Ключевые слова: экспериментальная интоксикация парацетамолом, эссенциале, эплир, комбинации с янтарной кислотой, печень.

Более 1000 лекарственных средств обладают потенциальной гепатотоксичностью [9, 10]. В частности, ненаркотический анальгетик парацетамол может вызывать гепатит и даже фульминантную печеночную недостаточность, при которой возникают экстренные показания к трансплантации печени [12, 13].

Основными лекарственными средствами, восстанавливающими метаболизм и функциональное состояние печени при ее токсической патологии, являются гепатопротекторы [1, 11]. Гепатопротекторы фосфолипидной природы замещают поврежденные фосфолипиды в мембранах гепатоцитов, регулируют проницаемость ионных каналов, активность мембраносвязанных ферментов и

циторецепторов, поддерживают процессы окисления и фосфорилирования в митохондриях, улучшают антиоксидантную и экскреторную функции печени [3].

В связи с этим, представляет интерес изучить терапевтический эффект гепатопротекторов фосфолипидной природы — эссенциале (фосфатидилхолин из соевых бобов) и эплира (комплекс фосфолипидов, сульфолипидов, тиолов, каротиноидов илового осадка) [7] на биоэнергетику и процессы липопероксидации в печени при интоксикации парацетамолом. Регулятор энергетического обмена — янтарная кислота, оптимизируя процессы энергообеспечения, повышает продукцию АТФ и препятствует деградации митохондрий [15].

Материалы и методы

Эксперименты проводили в осенне-зимний период на 60 нелинейных белых крысах-самцах массой 200–220 г, выращенных в конвенциональных условиях в клинике лабораторных животных НИИ фармакологии СО РАМН. Исследования выполняли в соответствии с рекомендациями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [5, 6].

Для моделирования поражения печени животным вводили в желудок в течение 2 сут парацетамол в дозе 2,5 г/кг (ЛД₁₀) в виде суспензии на 1% крахмальной слизи. Эссенциале (Авентис, Германия, 80 мг/кг), эплир (30 мг/кг) и их комбинации с янтарной кислотой (50 мг/кг) с 3-х сут эксперимента (после завершения интоксикации парацетамолом) вводили в желудок на протяжении 12 сут. Эссенциале применяли в ампульном растворе, эплир и янтарную кислоту — в виде суспензии на 1% крахмальной слизи. Дозы препаратов являются эффективными терапевтическими и были установлены в ранее проведенных экспериментах [7, 15]. Контрольные животные получали дистиллированную воду или крахмальную слизь. Крысы декапитировали под эфирным наркозом через сутки после последнего введения препаратов или их растворителей. Для исследований использовали сыворотку крови и гомогенат печени.

В сыворотке крови определяли содержание общего белка, общего и конъюгированного билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) [4]. В гомогенате печени исследовали активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) по скорости образования спонтанного и аскорбатзависимого малонового диальдегида

(МДА), содержание диеновых конъюгатов и оснований Шиффа [2].

Функциональное состояние митохондрий гомогената печени крыс изучали полярографическим методом (полярограф Эксперт-001, Россия) по скорости потребления кислорода в различных метаболических состояниях [15]. В качестве субстратов окисления использовали 1·10⁻³ М сукцината, по 3·10⁻³ М глутамата и малата. Для анализа вклада реакций переаминирования и ФАД-зависимого дыхания применяли ингибитор сукцинатдегидрогеназы (СДГ) малонат (2·10⁻³ М) и ингибитор aminотрансфераз аминосукцинат (2·10⁻³ М).

Регистрировали скорость дыхания митохондрий до (V_{4n}), во время (V_3) и после (V_{4o}) цикла фосфорилирования АДФ, добавленного в количестве 130 мкмоль. Во всех измерениях абсолютные значения скоростей потребления кислорода митохондриями представлены в нг атомарного кислорода / мин / мг белка. Для оценки энергетического статуса рассчитывали коэффициент сопряженности окислительного фосфорилирования (АДФ/О).

Статистическую обработку результатов проводили методом парных сравнений с использованием непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [8] при вероятности ошибочного вывода, не превышающей 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Ненаркотический анальгетик парацетамол (ацетаминофен) в печени образует конъюгаты с глюкуроновой (60% дозы) и серной (35%) кислотами. Только 5% дозы парацетамола окисляется изоферментами цитохрома *P-450 1A2, 2E1, 3A4* с образованием свободных радикалов и электрофильных метаболитов. Эти продукты обезвреживаются конъюгацией

с восстановленным глутатионом. При поступлении в организм парацетамола в токсической дозе (10-15 г) значительная часть молекул преобразуется в свободные радикалы, которые инициируют ПОЛ, снижают трансмембранный потенциал митохондрий, вызывают формирование гигантских пор в их мембране,

увеличивают образование ядерного фактора (*NF-κB*). Последний стимулирует продукцию цитокинов – интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-α, хемоаттрактанта-1 макрофагов [16].

В наших экспериментах (табл. 1) цитолитическое действие парацетамола сопровождалось выходом в кровь из па-

ренхимы печени АлАТ и АсАТ с ростом активности в 4,3-5,2 раза. Развивался также синдром холестаза с увеличением в крови содержания общего билирубина в 4,3 раза, свободного билирубина – в 13,5 раза, активности ЩФ – в 1,4 раза. Коэффициент глюкуронирования билирубина (отношение количества связанного билирубина к его общему количеству) уменьшался до 0,67 (в норме – 0,90). Содержание в крови белка становилось в 1,8 раза ниже, чем у интактных животных.

При интоксикации парацетамолом в гомогенатах печени образование спонтанного и аскорбатзависимого МДА ускорялось в 2-2,2 раза. Содержание диеновых конъюгатов и оснований Шиффа увеличивалось в 3,2-3,4 раза (табл. 1).

Терапия эссенциале, эплиром и этими гепатопротекторами совместно с янтарной кислотой нормализовала в крови активность АлАТ, ЩФ, содержание белка, свободного билирубина. При введении гепатопротекторов совместно с янтарной кислотой также не отличались от нормы активность АсАТ и содержание общего билирубина, под влиянием эссенциале и эплира, примененных в виде монотерапии, эти показатели становились в 1,9-2,9 раза меньше, чем при интоксикации парацетамолом. Коэффициент глюкуронирования билирубина повышался до 0,89-0,91 (табл. 1).

Гепатопротекторы самостоятельно и в комбинации с янтарной кислотой тормозили активацию ПОЛ при экспериментальном поражении печени парацетамолом: образование спонтанного и аскорбатзависимого МДА замедлялось в 1,3-1,9 раза, количество диеновых конъюгатов и оснований Шиффа снижалось в 1,7-2,9 раза (табл. 1).

Интоксикация парацетамолом сформировала в печени состояние дезэнергиза-

ции митохондрий по кинетическому типу, для которого характерно несоответствие динамики расхода и синтеза макроэргов в условиях повышенной нагрузки на систему энергопродукции (табл. 2). Скорости окисления эндогенных субстратов до (V_{4n}), во время (V_3) и после (V_{4o}) цикла фосфорилирования АДФ становились на 26-73% больше, чем в норме. В эксперименте с окислением экзогенного сукцината скорость дыхания в состоянии V_3 значимо не отличалась от нормы, скорости дыхания в состояниях V_{4n} и V_{4o} возрастали на 19-21%. При окислении НАД-зависимых субстратов митохондриями поврежденной парацетамолом печени скорости дыхания повышались на 15-35%. При окислении всех субстратов коэффициент АДФ/О снижался (на 16-33%). После добавления малоната и ингибитора аминотрансфераз аминоксидата в среду инкубации митохондрий не регистрировалось типичное для интактных митохондрий увеличение вклада окисления эндогенного сукцината и реакций переаминирования в дыхательную активность.

Таким образом, парацетамол нарушает дыхательную функцию митохондрий на фоне повышенной потребности в энергоресурсах. Это сопровождается активацией контролируемого дыхания в сочетании с умеренным ответом на нагрузку после добавления АДФ. Из митохондрий через поврежденные парацетамолом мембраны в цитоплазму выходят в первую очередь СДГ, затем I комплекс дыхательной цепи. Наименьшее токсическое влияние парацетамол оказывает на аскорбатзависимый комплекс дыхательной цепи.

Применение эссенциале на фоне интоксикации парацетамолом повышало сопряженность окисления и фосфо-

Таблица 1

Влияние гепатопротекторов на биохимические показатели крови и перекисное окисление липидов печени при экспериментальной интоксикации парацетамолом ($\bar{X} \pm S\bar{x}$; n=10)

Показатели	Интактные животные	Парацетамол	Парацетамол +			
			Эссенциале	Эссенциале + янтарная кислота	Эплир	Эплир + янтарная кислота
Сыворотка крови						
АлАТ, мккат/л	0,06±0,01	0,26±0,04 ¹	0,08±0,02 ²	0,07±0,01 ²	0,05±0,01 ²	0,06±0,01 ²
АсАТ, мккат/л	0,06±0,02	0,31±0,06 ¹	0,14±0,03 ^{1,2}	0,11±0,02 ²	0,16±0,02 ^{1,2}	0,10±0,02 ²
Щелочная фосфатаза, Е/л	269,8±17,5	378,1±15,1 ¹	312,9±20,3 ²	301,9±15,8 ²	315,1±10,1 ²	290,2±12,2 ²
Общий белок, г/л	69,7±8,1	38,6±3,7 ¹	67,8±5,2 ²	66,3±4,2 ²	68,1±3,7 ²	69,1±4,1 ²
Общий билирубин, мкмоль/л	14,0±1,1	60,6±1,0 ¹	20,9±1,3 ^{1,2}	18,1±2,2 ²	23,4±1,5 ^{1,2}	17,1±1,5 ^{2,3}
Непрямой билирубин, мкмоль/л	1,5±0,2	20,3±2,1 ¹	2,3±0,4 ²	1,7±0,2 ²	2,2±0,4 ²	1,5±0,3 ²
Гомогенат печени						
МДА спонтанный, нмоль/мг белка·мин	1,6 ± 0,3	3,2± 0,4 ¹	1,7 ± 0,2 ²	1,6 ± 0,3 ²	1,6 ± 0,3 ²	1,5 ± 0,2 ²
МДА аскорбатзависимый, нмоль/мг белка·мин	4,0±0,6	8,6±0,5 ¹	4,5±0,2 ²	4,9±0,7 ²	4,8±0,6 ²	4,2±0,2 ²
Диеновые конъюгаты, нмоль/мг липидов	0,9±0,1	3,1±0,2 ¹	1,5±0,2 ^{1,2}	1,2±0,1 ²	1,4±0,3 ²	1,3±0,2 ²
Основания Шиффа, нмоль/мг липидов	1,2±0,2	3,8±0,4 ¹	2,2±0,2 ^{1,2}	1,3±0,2 ²	1,9±0,4 ²	1,4±0,2 ²

Примечание. Статистически значимые отличия при $p \leq 0,05$ по сравнению с: ¹ – интактными животными; ² – парацетамолом; ³ – эплиром.

рилирования в митохондриях печени крыс (коэффициент АДФ/О становился больше на 11-24%), хотя кинетические параметры тканевого дыхания почти не отличались от значений, регистрируемых у нелеченных животных. В митохондриях печени крыс при окислении эндогенных субстратов скорости поглощения кислорода в состояниях активного фосфорилирования добавленной АДФ и отдыха повышались на 10-13% ($p < 0,05$). При окислении сукцината скорость поглощения кислорода в состоянии V_{40} возрастала на 9% ($p < 0,05$). При окислении НАД-зависимых субстратов скорость дыхания митохондрий печени увеличивалась в состоянии V_{40} на 11% ($p < 0,05$). После добавления малоната и аминоксациетата усиливались окислительные эндогенного сукцината и реакции переаминирования. Этот факт свидетельствует о частичном восстановлении активности СДГ (табл. 2).

При совместном введении эссенциале с янтарной кислотой митохондрии функционировали на высоком уровне, несмотря на возросшую нагрузку на систему энергообеспечения. Скорости дыхания при окислении эндогенных субстратов митохондриями печени повышались на 9-24% ($p < 0,05$) по сравнению со скоростями у животных, получавших только парацетамол. В среде инкубации с сукцинатом скорость дыхания митохондрий в состоянии V_{4n} снижалась на 9% ($p < 0,05$), скорости дыхания в состояниях V_3 и V_{40} возрастали на 9-18% ($p < 0,05$). Скорость окисления митохондриями печени НАД-зависимых субстратов в состоянии V_{40} превышала на 18% скорость дыхания у животных с интоксикацией парацетамолом. В тесте с внесением малоната и аминоксациетата регистрировался рост потребления кислорода митохондриями

печени в состояниях V_3 и V_{40} на 9-18% ($p < 0,05$). Коэффициент АДФ/О увеличился на 10-28% (табл. 2).

При введении эплира на фоне интоксикации парацетамолом биоэнергетика печени также улучшалась. Большинство функциональных показателей дыхания митохондрий значительно изменялось в сторону нормы. Скорости дыхания при окислении эндогенных субстратов, экзогенного сукцината и НАД-зависимых субстратов снижались на 12-40%. Коэффициент АДФ/О возрастал на 17-25%. В результате ингибиторного анализа установлен вклад окисления эндогенного сукцината в продукцию АТФ без активации процессов переаминирования (табл. 2).

Применение эплира совместно с янтарной кислотой на фоне патологии печени, вызванной парацетамолом, повышало эффективность функционирования митохондрий печени. Скорости дыхания митохондрий при окислении эндогенных субстратов в состояниях покоя, активного фосфорилирования и отдыха снижались на 10-49%. При утилизации сукцината и смеси НАД-зависимых субстратов скорости дыхания в состояниях V_{4n} и V_{40} уменьшались на 8-25% ($p < 0,05$) относительно скоростей при патологии печени, вызванной парацетамолом. Коэффициент АДФ/О возрастал на 9-24%. Малонат и аминоксациетат тормозили дыхание в состоянии V_{40} на 12-14% ($p < 0,05$), при этом коэффициент АДФ/О повышался на 11-22% (табл. 2).

Таким образом, при интоксикации парацетамолом гепатопротекторы фосфолипидной природы оказывают выраженный антиоксидантный эффект, уменьшают цитолиз гепатоцитов, холестаза и восстанавливают дыхательную функцию митохондрий печени. Как известно, целостность внутренней мем-

Влияние гепатопротекторов на функциональное состояние митохондрий печени при экспериментальной интоксикации парацетамолом ($\bar{X} \pm S\bar{X}$; $n=10$)

Показатели	Интактные животные	Парацетамол	Парацетамол +			
			Эссенциале	Эссенциале + янтарная кислота	Эплир	Эплир + янтарная кислота
Окисление эндогенных субстратов						
V_{4n}	24,19±0,11	38,50±0,25 ¹	39,45±0,45 ¹	41,85±0,74 ^{1,2}	32,51±0,66 ¹⁻³	29,80±0,22 ^{1,2}
V_3	43,44±0,51	55,01±1,22 ¹	61,38±0,88 ^{1,2}	98,15±0,89 ¹⁻³	46,53±0,75 ^{2,3}	49,67±0,56 ^{1,2}
V_{40}	20,13±0,73	34,83±0,65 ¹	38,47±0,76 ^{1,2}	40,91±0,66 ^{1,2}	20,77±0,47 ^{2,3}	17,78±0,09 ^{1,2,4}
АДФ/О	3,13 ± 0,03	2,10 ± 0,06 ¹	2,60 ± 0,01 ^{1,2}	2,20 ± 0,05 ^{1,3}	2,63 ± 0,04 ^{1,2}	2,60 ± 0,05 ^{1,2}
Окисление сукцината						
V_{4n}	52,09± 1,52	62,06±1,11 ¹	59,60±1,31 ¹	56,21±1,21 ²	50,57±1,11 ^{2,3}	55,53±1,28 ^{2,4}
V_3	97,36± 1,14	101,72±1,12	104,15±1,44 ¹	119,67±1,95 ¹⁻³	89,79±1,42 ¹⁻³	115,31±1,67 ^{1,2,4}
V_{40}	45,95± 0,11	54,39±1,03 ¹	58,87±1,12 ^{1,2}	59,06±1,41 ^{1,2}	41,99±1,32 ^{2,3}	47,41±1,06 ^{2,4}
АДФ/О	2,15± 0,10	1,80±0,05 ¹	2,00±0,05 ²	1,90±0,06 ¹	1,93±0,04 ^{1,2}	2,10±0,06 ^{2,4}
Окисление НАД-зависимых субстратов (малат и глутамат)						
V_{4n}	32,04±0,06	43,39±0,55 ¹	43,99±0,84 ¹	44,97±0,44 ¹	36,66±0,12 ¹⁻³	39,83±0,54 ^{1,2}
V_3	68,35±0,80	79,05±0,78 ¹	83,48±0,75 ¹	84,11±0,63 ¹	67,88±0,55 ^{2,3}	83,47±0,75 ^{1,4}
V_{40}	30,51±0,12	39,72±0,49 ¹	44,09±0,32 ^{1,2}	47,00±0,77 ^{1,2}	26,19±0,14 ^{1,2,3}	29,80±0,19 ²
АДФ/О	2,68±0,02	2,20±0,05 ¹	2,50±0,10 ^{1,2}	2,80±0,05 ^{2,3}	2,73±0,04 ^{2,3}	2,40±0,07 ^{1,2,4}
Окисление НАД-зависимых субстратов с малонатом						
V_{4n}	26,45±0,20	43,15±0,45 ¹	42,48±0,21 ¹	42,13±0,21 ¹	31,61±0,24 ¹⁻³	37,93±0,55 ^{1,2,4}
V_3	58,83±0,95	68,38±0,88 ¹	72,14±0,55 ¹	76,94±0,55 ^{1,2}	61,31±0,77 ^{2,3}	73,14±0,87 ^{1,4}
V_{40}	25,37±0,15	40,70±0,65 ¹	40,15±0,46 ¹	44,83±0,43 ^{1,2}	24,38±0,31 ^{2,3}	31,15±0,22 ^{1,2,4}
АДФ/О	2,90±0,05	2,20±0,05 ¹	2,70±0,11 ^{1,2}	2,60±0,04 ^{1,2}	2,53±0,05 ^{1,2,3}	2,70±0,05 ^{1,2,4}
Окисление НАД-зависимых субстратов с аминоксациетатом						
V_{4n}	27,99±0,07	42,17±0,24 ¹	47,25±0,96 ^{1,2}	45,92±0,12 ^{1,2}	30,88±0,11 ^{2,3}	39,01±0,15 ^{1,4}
V_3	64,49±0,60	76,44±0,66 ¹	84,04±0,76 ^{1,2}	89,85±0,55 ¹⁻³	69,98±,86 ^{1,2,3}	89,79±0,96 ^{1,2,4}
V_{40}	29,07±0,09	40,95±0,98 ¹	38,15±0,84 ¹	42,67±0,31 ^{1,3}	26,91±0,13 ^{2,3}	32,51±0,77 ^{2,4}
АДФ/О	2,75±0,05	2,30±0,06 ¹	2,60±0,05 ²	2,50±0,06 ^{1,2}	2,36 ± 0,10 ^{1,3}	2,55±0,10 ^{1,2,4}

Примечание. Статистически значимые отличия при $p \leq 0,05$ по сравнению с: 1 – интактными животными; 2 – парацетамолом; 3 – эссенциале; 4 – эплиром. Размерность единиц: скорости дыхания (V_{4n} , V_3 , V_{40}) – нанограмм-атом O_2 /мин/мг белка митохондрий.

браны митохондрий, создаваемая фосфолипидами, является обязательным условием генерации электрохимического потенциала, необходимого для активации АТФ-азы и синтеза АТФ. Фосфолипиды проницаемы для протонов, что обеспечивает «подток» протонов на АТФ-азу с ро-

стом напряжения для конформационных изменений фермента [14]. Не исключено, что фосфатидилхолин эссенциале и фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, сульфоллипиды эплира способствуют реструктуризации мембраны митохондрий в участке локализации АТФ-азы.

Янтарная кислота усиливает протективное действие фосфолипидов в результате активации дыхательной функции митохондрий по кинетическому типу. Под влиянием янтарной кислоты процессы окисления переключаются от полного цикла Кребса на преимущественное окисление наиболее мощного субстрата – сукцината [15]. Это значительно повышает интенсивность синтеза АТФ и поставку водорода и электронов в дыхательную цепь митохондрий. Активация биоэнергетики печени под влиянием гепатопротекторов фосфолипидной структуры способствует ускоренной детоксикации парацетамола и улучшению процессов регенерации паренхимы печени.

Выводы

1. Гепатопротекторы фосфолипидной структуры — эссенциале, эплир и их комбинации с янтарной кислотой — при экспериментальной интоксикации парацетамолом в печени препятствуют активации перекисного окисления липидов, в крови уменьшают уровень общего и непрямого билирубина, активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.

2. Парацетамол при экспериментальной интоксикации снижает сопряженность окислительного фосфорилирования и ингибирует дыхательную активность митохондрий печени.

3. Эссенциале и эплир при интоксикации парацетамолом повышают сопряженность окисления и синтеза АТФ, в сочетании с янтарной кислотой устраняют ингибирующее действие парацетамола на кинетические параметры дыхательной цепи митохондрий печени.

Список литературы

1. Буеверов А.О. Возможности лечения лекарственных поражений печени в

условиях необходимости приема гепатотоксичных препаратов // Лечащий врач. 2009. № 2. С. 40-42.

2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Медицина 1972. 258 с.
3. Грищенко Е.Б., Щекина М.И. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении острых и хронических заболеваний печени // Cons. med. 2011. № 8. с. 38-41.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь. 2000. 363 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина. 2005. 832 с.
6. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль – 2С. 2010. 358 с.
7. Саратиков А.С., Буркова В.Н., Венгеровский А.И., Кураколова Е.А. Новые гепатопротективные и противовоспалительные препараты пеллоидов. Томск: Изд-во Том. ун-та. 2004. 178 с.
8. Хафизьянова Р.Х. Бурькин И.М., Алексеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной фармакологии. – Казань: Медицина. 2006. 374 с.
9. Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2011. № 6. С. 11-21.
10. Шульпекова Ю. Лекарственные поражения печени // Врач. 2010. № 7. с. 13-18.

11. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение // Лечащий врач. 2011. № 2. С. 16-20.
12. Ghosh A., Sil P. Protection of acetaminophen induced mitochondrial dysfunctions and hepatic necrosis via Akt-NF-kappaB pathway: role of a novel protein // Chem. Biol. Interact. 2009. 177. P. 96-106.
13. Jaeschke H., Bajt M. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death // Toxicol. Sci. 2006. 89. P. 31-41.
14. Jones D., Lemasters J., Han D. et al. Mechanisms of pathogenesis in drug hepatotoxicity putting the stress on mitochondria // Mol. Interv. 2010. 10. P. 98-111.
15. Kondrashova M., Zakharchenko M., Khunderyakova N. Preservation of the in vivo state of mitochondrial network for ex vivo physiological study of mitochondria // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009. 41. P. 2036-2050.
16. Mahadevan S., McKiernan P., Davies P et al. Paracetamol induced hepatotoxicity // Arch. Dis. Child. 2006. 91. P. 598-603.

Influence of hepatoprotective agents of phospholipids structure on liver bioenergetics and lipoperoxidation in experimental liver pathology caused by paracetamol

V.V. Udut, A.I. Vengerovsky, D.A. Korshunov, N.N. Karkischenko

Influence of hepatoprotective agents of phospholipids structure essentielle, eplir and its combinations with amber acid on rats liver functional state, lipoperoxidation and bioenergetics in experimental paracetamol intoxication was investigated. These agents demonstrated antioxidant action, decreased the common and indirect bilirubine blood content, aminotransferase and alkaline phosphatase activity. Paracetamol uncoupled the substrate oxidation with ADP phosphorylation and inhibited the respiratory activity of liver mitochondrions. Essentielle and eplir increased the coupling of oxidation with ATP synthesis, in combination with amber acid improved kinetic characteristics of liver mitochondrions.

Key words: experimental paracetamol intoxication, essentielle, eplir, combinations with amber acid, liver.