

МЕКСИДОЛ И ГЕПАТИТ: РЕЗУЛЬТАТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ В КЛИНИКЕ

Н.Ф.Фаращук

ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия

Изучено влияние мексидола в разных дозах в динамике развития экспериментального токсического гепатита по показателям процессов гидратации и свободнорадикального окисления в крови и ткани печени. Установлен положительный и дозозависимый эффект мексидола на изучаемые физико-химические процессы в крови и ткани печени в эксперименте, теоретически обосновано его применение у больных диффузионными заболеваниями печени.

Ключевые слова: *гепатология, интоксикация, свободнорадикальные процессы, мексидол*

Глобальное изменение экологии и повышение агрессивности вирусных и микробных агентов во всем мире приводит к росту острых и хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) [21]. При патологии печени независимо от этиологии ведущим патоморфологическим синдромом является цитоллиз, обусловленный повышением проницаемости и/или разрушением мембран гепатоцитов и их органелл. Это объясняет необходимость изучения клеточно-молекулярных звеньев патогенеза и поиска лекарственных препаратов, способных защищать клетку и увеличивать ее жизнеспособность.

Для коррекции цитолитического синдрома в настоящее время считают целесообразным включать в современную фармакотерапию ХДЗП препараты, обладающие мембраностабилизирующим действием, например, синтетические антиоксиданты. Одним из перспективных препаратов данной группы является мексидол. Он ингибирует процессы свободнорадикального окисления (СРО) липидов, оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, уменьшает вязкость липидного слоя, модулирует активность мембранно-связанных ферментов, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке [6,8,15,22,30]. Препарат нашел применение в кардиологии, неврологии, психиатрии и наркологии [10,11,18,22,23]. Однако в качестве гепатопротектора мексидол не применялся ни в условиях клиники, ни в условиях эксперимента. В дос-

тупной нам литературе сведения о зависимости эффектов препарата от дозы не найдены.

Согласно современным представлениям, состояние СРО липидов и активность антиоксидантной системы объективно отражают изменения, происходящие в организме в ответ на возмущения внешней или внутренней среды [4,29,31]. Инициация процессов СРО на фоне истощения антиоксидантной активности (АОА) является универсальным фактором, вызывающим нарушение структурной целостности и функциональной активности мембран гепатоцитов, что позволяет отнести ХДЗП к свободнорадикальной патологии [3-5,7,13,14].

Подобные изменения биомембраны, несомненно, будут отражаться и на состоянии процессов гидратации. Содержание и соотношение структурных фракций воды являются неспецифическим показателем общего состояния организма и демонстрируют его компенсаторно-адаптивные возможности. В отличие от отдельных биохимических показателей состояние процессов гидратации отражает суммарные изменения гомеостаза при воздействии патогенных агентов. Содержание связанной воды является отражением структурных и функциональных изменений, происходящих в биомакромолекулах, биомембранах, клеточных популяциях и межклеточных средах в процессе адаптации или дезадаптации организма [24,26]. До настоящего времени состояние процессов гидратации в крови и ткани печени при ХДЗП как в условиях

клиники, так и в условиях эксперимента не исследовалось. Изучение количественных изменений содержания структурных фракций воды во взаимосвязи с активностью процессов СРО липидов при поражении печени под влиянием антиоксидантов не проводилось.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть работы выполнена на 260 белых крысах-самцах массой 180-200 г. В каждой серии опытов использовали крыс одной возрастной группы, предварительно голодавших 18-20 ч. Экспериментальный токсический гепатит (ЭТГ) моделировали путем введения раствора CCl_4 [4,12].

Затравку животных осуществляли введением CCl_4 на протяжении 1, 7 и 28 сут, что позволяло добиться разной степени поражения паренхимы печени. Однодневное токсическое поражение печени формировали путем подкожного введения 50% раствора CCl_4 на растительном масле в дозе 0,4 мл на 100 г массы животного однократно; 7-дневное — 1 раз в день в течение 4 первых дней опыта; 28-дневное — 2 раза в неделю в течение 4 нед. Данные схемы и доза CCl_4 считаются достаточными для создания полноценной биохимической картины токсического поражения паренхимы печени, а также дают возможность проследить за направленностью индуцированного патологического процесса [1,12].

Мексидол применяли у животных интактных и с ЭТГ. Контрольным животным препарат вводили внутривенно по схемам, аналогичным введению CCl_4 , а животным опытной группы — за 1 ч до введения CCl_4 . Забой животных контрольной и опытной групп осуществляли методом одномоментной декапитации под эфирным наркозом через 1, 7 и 28 сут от начала затравки соответственно. Для выявления дозозависимого характера воздействия мексидол вводили в дозах 10 и 100 мг/кг. Для оценки эффективности препарата у животных изучали показатели, характеризующие состояние процессов гидратации и СРО в крови и печени, и морфологическую картину ткани печени.

Развитие ЭТГ подтверждали биохимическими и морфологическими методами исследования. Биохимическому исследованию подвергалась сыворотка, полученная путем центрифугирования цельной крови в течение 15 мин при 3000 об/мин. На биохимическом анализаторе "Ultra" определяли активность ферментов АлАТ, АсАТ как маркеров печеночного цитолиза [9,28] и содержание общего белка в сы-

воротке крови у животных в разные сроки исследования.

Для морфологического исследования образцы ткани печени размером $3 \times 3 \times 2$ мм извлекали из левой доли и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону, для выявления гликогена использовали Pas-реакцию.

Состояние процессов гидратации в биологических средах оценивали по содержанию общей воды и ее структурных фракций: свободной и связанной и коэффициенту гидратации (КГ). Для определения данных показателей мы использовали дилатометрический [24,25] и термометрический [26] методы. Содержание фракций воды определяли в цельной крови, ее компонентах и в гомогенате печени. Для оценки СРО на хемилюминометре ИРА-03 с ФЭУ-127 регистрировали активированную родамином Ж хемилюминесценцию в присутствии Fe^{2+} [27]. Хемилюминесцентный метод наиболее объективно отражает состояние биомембран, обеспечивает высокую точность и может использоваться как экспресс-метод для выявления воздействия повреждающих факторов [4,19]. Методом хемилюминесценции определяли уровень гидроперекисей липидов (ГПЛ) и суммарную АОА в сыворотке крови и гомогенате печени.

Клиническая часть работы выполнена на 40 пациентах мужского пола 16-55 лет с ХДЗП: 28 больных с хроническими гепатитами вирусной, лекарственной, алиментарной и смешанной этиологии и 12 больных с циррозом печени. Контрольную группу составили 22 донора. Диагноз ставили на основании комплексного обследования пациента, согласно общепринятым стандартам по данной нозологической форме. У всех пациентов изучали процессы гидратации и СРО.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После однократного введения CCl_4 у экспериментальных животных развивалось токсическое поражение печени, что подтверждалось повышением активности ферментов-маркеров печеночного цитолиза АлАТ и АсАТ и морфологической деструкцией ткани печени. Морфологически сохранялось дольковое строение печени, преобладала жировая крупнокапельная центролобулярная форма дистрофии, мелкокапельная наблюдалась при переходе к относительно сохраненной перипортальной зоне. Исследование процессов гидратации в плазме крови, эритроцитарной массе и ткани печени (табл. 1) выявило

перераспределение фракций воды в сторону увеличения содержания связанной и снижения свободной; при этом КГ увеличивался.

При изучении процессов СРО (табл. 2) отмечено повышение АОА в сыворотке крови и ткани печени, а снижение уровня ГПЛ было более выраженным в ткани печени, чем в сыворотке крови.

Следовательно, после однократного введения CCl_4 на 1-е сутки наблюдения, несмотря на морфологическую деструкцию ткани печени, развивался системный положительно-компенсаторный ответ организма в виде повышения содержания связанной воды и суммарной АОА. Подобное повышение неспецифической резистентности согласуется с представлениями других исследователей [16,17,20] и соответствует стадии общего адаптационного синдрома — стадии резистентности.

На 7-е сутки исследования, после 4-кратного введения CCl_4 у экспериментальных животных, как и на 1-е сутки, отмечались выраженная гиперферментемия АсАТ и АлАТ и усугубление морфологической деструкции. В морфологической картине ткани печени кроме выраженной тотальной жировой дистрофии по всей площади долек появлялась лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация. Отмечено полнокровие вен портального тракта и лейкостаз в них, снижение уровня гликогена. В плазме крови, эритроцитарной массе и ткани печени изменения процессов гидратации (табл. 1) носили противоположную направленность по сравнению с 1-ми сутками

исследования. Снижалось содержание связанной воды, увеличивалось — свободной; КГ уменьшался. Изучение состояния СРО выявило повышение суммарной АОА при отсутствии достоверных изменений уровня ГПЛ в сыворотке крови относительно значений контрольной группы (табл. 2). В печени суммарная АОА от показателей контроля не отличалась, а уровень ГПЛ имел тенденцию к повышению.

Таким образом, на 7-е сутки исследования патологический процесс в печени прогрессировал, что сопровождалось выраженными нарушениями состояния процессов гидратации в виде снижения содержания связанной воды и увеличения свободной. Показатели СРО сохранялись примерно на уровне значений контрольной группы.

На 28-е сутки исследования после многократного введения CCl_4 развивался ЭТГ. При этом сохранялась гиперферментемия АсАТ и АлАТ, однако по сравнению с предыдущим сроком исследования (7-ми сутками) активность ферментов снижалась, что может быть связано с уменьшением количества функционирующих гепатоцитов. Морфологические изменения в ткани печени соответствовали картине хронического гепатита, однако признаки его активности варьировали. Сохранялись признаки жировой дистрофии, отмечалась тотальная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация, усиливалось полнокровие вен, существенно снижалось количество гликогена по сравнению с 7-ми сутками. При изучении процессов гидратации (табл. 1)

Таблица 1. Состояние процессов гидратации у животных с ЭТГ ($M \pm m$)

Объект и срок исследования, сут	Общая вода, %	Свободная вода, %	Связанная вода, %	КГ	
Плазма	контроль	92.39±0.07	81.00±0.14	11.38±0.09	0.140±0.002
	1-е	92.51±0.04	77.39±0.08*	15.12±0.07*	0.190±0.001*
	7-е	93.93±0.08*	85.03±0.13*	8.90±0.07*	0.100±0.001*
	28-е	92.61±0.08	83.42±0.07*	9.19±0.07*	0.100±0.001*
Эритроцитарная масса	контроль	68.52±0.03	48.61±0.08	19.91±0.08	0.410±0.002
	1-е	68.49±0.03	43.63±0.06*	24.87±0.05*	0.570±0.002*
	7-е	69.37±0.04*	54.31±0.07*	15.05±0.06*	0.280±0.001*
	28-е	72.72±0.08*	55.92±0.10*	16.81±0.05*	0.300±0.002*
Гомогенат печени	контроль	74.91±0.04	51.52±0.09	23.40±0.06	0.450±0.003
	1-е	74.82±0.03	48.71±0.06*	26.10±0.26*	0.530±0.002*
	7-е	79.02±0.10*	60.29±0.06*	18.73±0.11*	0.310±0.003*
	28-е	81.03±0.06*	63.75±0.12*	17.28±0.10*	0.270±0.002*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Показатели СРО у животных с ЭТГ ($M \pm m$)

Срок исследования, сут	ГПЛ сыворотки крови, отн. ед.	АОА сыворотки крови, %	ГПЛ гомогената печени, отн. ед.	АОА гомогената печени, %
Контроль	100.20±4.77	4.80±0.95	70.80±4.04	17.90±2.28
1-е	96.60±3.05	9.10±1.81*	58.50±3.38*	24.60±1.81
7-е	93.90±3.75	2.70±0.17*	87.40±2.02*	14.20±2.16
28-е	118.00±3.27*	1.77±0.23	116.60±6.50*	7.10±1.43*

во всех изучаемых биологических средах по сравнению со значениями контрольной группы выявлялись существенное снижение содержания связанной воды, увеличение содержания свободной и снижение КГ. Следует отметить, что в плазме крови и эритроцитарной массе процесс связывания воды биополимерами стабилизировался на уровне 7-х суток, а в печени нарушения усиливались, что связано с гепатотропным эффектом CCl_4 . На 28-е сутки исследования нарастал дисбаланс процессов СРО (табл. 2), выражающийся в повышении содержания высокотоксичных продуктов ПОЛ в сыворотке крови и в ткани печени и снижении суммарной АОА, причем в сыворотке крови — до отрицательных значений.

Таким образом, при многократном введении CCl_4 развивается хронический гепатит, что сопровождается выраженным нарушением процессов гидратации и СРО во всех изучаемых биологических средах.

Введение мексидола интактным животным в дозах 10 и 100 мг/кг на 1-е сутки наблюдения не вызывало достоверных изменений процессов гидратации, СРО и морфологической картины ткани печени. На 7-е и 28-е сутки исследования при введении мексидола в дозе 10 мг/кг отмечалось перераспределение структурных фракций воды в сторону увеличения связанной и снижения свободной, при этом повышалась АОА. Введение мексидола в дозе 100 мг/кг вызывало противоположно направленные изменения. Содержание связанной воды уменьшалось, а свободной — увеличивалось, суммарная АОА снижалась. Эффект препарата усиливался по мере увеличения длительности его использования. Таким образом, мексидол в дозе 10 мг/кг оказывает положительное влияние на изучаемые процессы, в то время как длительное применение его в дозе 100 мг/кг негативно влияет на организм животных.

На 1-е сутки ЭТГ введение мексидола в дозе как 10, так и 100 мг/кг достоверно не влияло на изучаемые биохимические и морфологические показатели.

На 7-е сутки исследования введение препарата в дозе 10 мг/кг на фоне ЭТГ вызывало отчетливое улучшение исследуемых параметров. Морфологическая картина ткани печени была сопоставима с контрольной группой. При изучении процессов гидратации в плазме крови, эритроцитарной массе и ткани печени относительно группы животных, не получавших препарат, отмечено увеличение содержания связанной воды, уменьшение свободной и повышение КГ (табл. 3). АОА в сыворотке крови и в гомогенате печени повышалась, одновременно уровень ГПЛ в данных средах снижался относительно группы животных с 7-дневным ЭТГ (табл. 4).

Введение мексидола в дозе 100 мг/кг животным с 7-дневным ЭТГ, напротив, вызывало усиление лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации в биоптатах печени. Изучение процессов гидратации в плазме крови и эритроцитарной массе (табл. 3) выявило отсутствие достоверных изменений относительно группы животных с 7-дневным ЭТГ, процесс стабилизировался на уровне 7-х суток. В гомогенате печени содержание связанной воды снижалось, свободной — увеличивалось, снижался КГ.

Изучение состояния процессов СРО выявило снижение суммарной АОА в сыворотке крови относительно группы сравнения (табл. 4).

На 28-е сутки исследования на фоне развития ЭТГ введение мексидола в дозе 10 мг/кг отчетливо улучшало морфологическую картину печени. В плазме крови, эритроцитарной массе и печени по сравнению с группой животных с 28-дневным ЭТГ увеличивалось содержание связанной воды, снижалось — свободной, повышался КГ (табл. 3). В сыворотке крови и гомогенате печени существенно повышалась АОА и снижался уровень ГПЛ относительно группы сравнения (табл. 4).

Следовательно, введение мексидола в дозе 10 мг/кг при формировании ЭТГ нормализовывало изучаемые биохимические показатели и предупреждало развитие морфологической деструкции печени.

Таблица 3. Состояние процессов гидратации у животных с ЭТГ при введении мексидола в дозе 100 и 10 мг/кг на 7-е и 28-е сутки ($M \pm m$)

Объект исследования, группа животных		Общая вода, %	Свободная вода, %	Связанная вода, %	КГ
7-е сутки					
Плазма	ЭТГ	93.93±0.08	85.03±0.13	8.90±0.07	0.100±0.001
	+мексидол, 100 мг/кг	93.63±0.10	84.90±0.14	8.73±0.96	0.100±0.001
	+мексидол, 10 мг/кг	93.34±0.11	80.81±0.15*	11.35±0.06*	0.140±0.001*
Эритроцитарная масса	ЭТГ	69.73±0.04	54.31±0.07	15.05±0.06	0.280±0.001
	+мексидол, 100 мг/кг	69.83±0.07	54.44±0.08	14.79±0.09	0.270±0.002*
	+мексидол, 10 мг/кг	69.22±0.21	48.11±0.25*	18.92±0.10*	0.390±0.003*
Гомогенат печени	ЭТГ	79.02±0.10	60.29±0.06	18.73±0.11	0.310±0.003
	+мексидол, 100 мг/кг	79.04±0.05	61.74±0.11*	17.24±0.10*	0.275±0.003*
	+мексидол, 10 мг/кг	74.30±0.02*	50.10±0.21*	23.69±0.21*	0.465±0.006*
28-е сутки					
Плазма	ЭТГ	92.61±0.08	83.42±0.07	9.19±0.07	0.100±0.001
	+мексидол, 100 мг/кг	92.81±0.06	85.23±0.21*	8.08±0.22*	0.080±0.003*
	+мексидол, 10 мг/кг	92.56±0.10	80.30±0.14*	12.26±0.12*	0.150±0.002*
Эритроцитарная масса	ЭТГ	72.72±0.08	55.92±0.10	16.81±0.05	0.300±0.002
	+мексидол, 100 мг/кг	72.06±0.21	57.13±0.14*	15.99±0.11*	0.275±0.003*
	+мексидол, 10 мг/кг	68.90±0.15*	46.82±0.16*	22.08±0.12*	0.470±0.003*
Гомогенат печени	ЭТГ	81.03±0.06	63.75±0.12	17.28±0.10	0.270±0.002
	+мексидол, 100 мг/кг	80.96±0.02	64.68±0.12*	16.29±0.11*	0.250±0.002*
	+мексидол, 10 мг/кг	74.78±0.05*	49.64±0.26*	25.13±0.25*	0.500±0.007*

Примечание. Здесь и в табл. 4: * $p < 0.05$ по сравнению с животными без введения мексидола.

При введении мексидола в дозе 100 мг/кг на 28-е, как и на 7-е сутки, патологический процесс усугублялся, дезорганизация печеночной ткани усиливалась, наблюдалась тотальная инфльтрация. Во всех изучаемых биологических средах относительно группы сравнения отмечалось дальнейшее снижение связанной воды, по-

вышение свободной, снижение КГ (табл. 3). В сыворотке крови и печени были выражены нарушения процессов СРО, суммарная АОА снижалась до отрицательных значений (табл. 4).

Таким образом, на модели ЭТГ доказано, что антиоксидант мексидол оказывает гепатопротекторное действие, которое отчетливо про-

Таблица 4. Показатели СРО у животных с ЭТГ при введении мексидола в дозах 100 и 10 мг/кг ($M \pm m$)

Группа животных		ГПЛ сыворотки крови, отн. ед.	АОА сыворотки крови, %	ГПЛ гомогената печени, отн. ед.	АОА гомогената печени, %
ЭТГ, 1-е сутки		96.60±3.05	9.10±1.81	58.50±3.38	24.60±1.81
	+мексидол, 100 мг/кг	103.89±6.59	8.64±1.88	60.00±5.31	22.00±0.97*
	+мексидол, 10 мг/кг	95.00±5.50	9.21±0.95	56.40±2.55	28.90±1.01*
ЭТГ, 7-е сутки		93.90±3.75	2.70±0.17	87.40±2.02	14.20±2.16
	+мексидол, 100 мг/кг	92.25±9.33	1.30±0.40*	89.00±1.57	10.10±1.91*
	+мексидол, 10 мг/кг	90.30±2.51	5.32±0.73*	70.55±2.41*	17.95±1.89*
ЭТГ, 28-е сутки		118.00±3.27	-1.77±0.23	116.60±6.50	7.10±3.43
	+мексидол, 100 мг/кг	126.70±2.21*	-3.51±0.56	123.50±3.06*	1.34±0.57*
	+мексидол, 10 мг/кг	92.80±2.77*	7.23±0.92	72.30±3.56*	17.25±3.48*

является на стадии хронизации процесса. Эффективная доза препарата в условиях нашего эксперимента составила 10 мг/кг.

Для обоснования возможности применения мексидола в клинических условиях мы обследовали больных с ХДЗП (хронический гепатит и цирроз печени). В крови больных обеих групп выявлено повышение активности ферментов печеночного цитолиза АсАТ и АлАТ. Однако у больных циррозом печени гиперферментемия была значительно ниже, чем у больных хроническим гепатитом, что, вероятно, может быть связано с уменьшением числа функционирующих гепатоцитов. У всех больных в крови и ее компонентах выявлены нарушения процессов гидратации, которые, как и у экспериментальных животных, проявлялись в виде снижения содержания связанной воды, увеличения содержания свободной и уменьшения КГ.

Изменения содержания и соотношения структурных фракций воды усугублялись по мере нарастания патологического процесса и были более выражены у больных циррозом печени (табл. 5).

У больных с ХДЗП уровень токсичных продуктов окисления липидов был значительно выше значений контрольной группы, а активность

суммарной АОА — ниже. В группе больных с хроническими гепатитами она составляла 30% от нормы, а больных циррозом печени — только 2% (табл. 6). Таким образом, у больных ХДЗП отмечены выраженные нарушения процессов гидратации и СРО.

Во всех экспериментальных группах животных и в клинических группах изучали взаимосвязь состояния процессов гидратации и СРО липидов. Рассчитывали коэффициент корреляции содержания связанной воды в плазме крови и суммарной АОА в сыворотке (табл. 7, 8).

Высокий коэффициент корреляции между содержанием связанной воды и суммарной АОА в изучаемых биологических средах свидетельствует о тесной взаимосвязи между состоянием процессов гидратации и СРО как у животных с ЭТГ и при лечении мексидолом, так и у больных ХДЗП. Таким образом, изменения процессов СРО при диффузных заболеваниях печени как одного из частных показателей внутренней среды организма согласуются с наиболее фундаментальным процессом для всей живой природы — связыванием воды биополимерами. У больных ХДЗП изменение состояния процессов гидратации и СРО липидов сопоставимо с ре-

Таблица 5. Состояние процессов гидратации у больных с ХДЗП ($M \pm m$)

Группа	Общая вода, %	Свободная вода, %	Связанная вода, %	КГ
Цельная кровь				
контроль	78.32±0.38	63.79±0.24	14.52±0.41	0.23±0.01
хронический гепатит	80.09±0.65*	68.96±0.57*	11.13±0.37*	0.1600±0.0005*
цирроз печени	80.69±1.12*	70.62±1.34*	10.08±0.09**	0.14±0.01**
Плазма				
контроль	90.06±0.21	78.53±0.45	11.54±0.54	0.15±0.02
хронический гепатит	91.41±0.29*	82.75±0.53*	8.65±0.36*	0.1000±0.0005*
цирроз печени	91.55±0.52*	84.08±0.82**	7.47±0.47**	0.0900±0.0006**
Эритроцитарная масса				
контроль	65.41±0.29	42.48±0.57	22.93±0.53	0.54±0.01
хронический гепатит	67.44±0.44*	49.98±0.78*	17.46±0.52*	0.35±0.01*
цирроз печени	68.39±0.74*	52.53±0.85**	15.85±0.60**	0.30±0.01**

Примечание. Здесь и в табл. 6: $p < 0.05$ по сравнению *с контролем, *с больными хроническим гепатитом.

Таблица 6. Показатели СРО у больных ХДЗП ($M \pm m$)

Группа	ГПЛ		АОА	
	отн. ед.	% к норме	отн. ед.	% к норме
Контроль	62.63±1.35	—	36.20±1.26	—
Хронический гепатит	104.27±5.77*	166.46±5.19*	8.50±1.19*	30.70±7.71*
Цирроз печени	98.00±4.67*	156.32±3.46*	1.54±0.12**	2.42±0.13**

Таблица 7. Значение коэффициента корреляции в крови и ткани печени в эксперименте

Группа		Кровь		Ткань печени	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ЭТГ	1-е сутки	0.83	<0.05	0.86	<0.05
	7-е сутки	0.79	<0.05	0.81	<0.05
	28-е сутки	0.69	<0.05	0.82	<0.05
ЭТГ,	1-е сутки +мексидол, 100 мг/кг	0.71	<0.05	0.90	<0.05
	+мексидол, 10 мг/кг	0.65	<0.05	0.82	<0.05
ЭТГ,	7-е сутки +мексидол, 100 мг/кг	0.70	<0.05	0.78	<0.5
	+мексидол, 10 мг/кг	0.88	<0.05	0.87	<0.05
ЭТГ,	28-е сутки +мексидол, 100 мг/кг	0.79	<0.05	0.74	<0.05
	+мексидол, 10 мг/кг	0.84	<0.05	0.91	<0.05

Таблица 8. Значение коэффициента корреляции в крови у больных ХДЗП

Группа	<i>r</i>	<i>p</i>
Хронический гепатит	0.86	<0.05
Цирроз печени	0.91	<0.05

зультатами, полученными в эксперименте. Общие закономерности в динамике изучаемых процессов, выявленные в эксперименте и клинике, позволяют рекомендовать применение мексидола у больных ХДЗП.

При ЭТГ, начиная с 7-х суток, содержание связанной воды снижалось, общей и свободной — увеличивалось, КГ уменьшался по сравнению с интактными животными. Введение мексидола в дозе 10 мг/кг вызывало нормализацию этих показателей, а при введении в дозе 100 мг/кг нарушения были еще более выражены.

При ЭТГ у животных в крови и печени нарушались процессы СРО. На 7-е и 28-е сутки увеличивался уровень ГПЛ, а суммарная АОА снижалась до отрицательных значений в сыворотке крови. Введение мексидола в дозе 10 мг/кг вызывало нормализацию этих показателей, а при введении в дозе 100 мг/кг дисбаланс изучаемых процессов был еще более выражен.

У больных ХДЗП, как и в эксперименте, установлены снижение связанной, увеличение общей и свободной воды, уменьшение КГ, увеличение ГПЛ при выраженном снижении АОА. Нарушения процессов гидратации и СРО усугублялись по мере прогрессирования патологического процесса. Показатели процессов гидратации и СРО проявляли тесную корреляционную зависимость как в условиях эксперимента, так и у больных ХДЗП.

Антиоксидант мексидол оказывает гепатопротекторное действие при ЭТГ, о чем свиде-

тельствуют динамика изучаемых показателей, морфологическая картина ткани печени и общее состояние животных. Максимальный эффект проявляется в результате длительного применения препарата при хроническом процессе в дозе 10 мг/кг.

Выявленные нами сходные закономерности в динамике процессов гидратации и СРО при гепатите в эксперименте и в клинике позволяют рекомендовать мексидол после дополнительных клинических испытаний для применения при ХДЗП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ажунова Т.А., Николаев С.М. // Моделирование и фармакотерапия органов пищеварения. Улан-Удэ, 1990. С. 3-14.
2. Аксенов С.И. Вода и ее роль в регуляции биологических процессов. М., 1990.
3. Архипова Г.В., Кузурман П.А., Бурлакова Е.Б. // Биоантиоксидант: Тез. докл. VI междунар. конф. М., 2002. С. 44-45.
4. Владимиров Ю.А. // Сороск. образоват. журн. 2001. Т. 7, № 1. С. 16-23.
5. Дубинина Е.Е. // Вопр. мед. хим. 2001. Т. 47, № 6. С. 561-581.
6. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995.
7. Катикова О.Ю., Костин Л.В., Ягудина Р.И. // Вопр. мед. хим. 2001. Т. 47, № 5. С. 593-598.
8. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. // Там же. № 3. С. 288-300.
9. Комаров Ф.И. Руководство по гастроэнтерологии. М., 1995.
10. Котляров К.К., Смирнов Л.Д., Смирнова Л.Э. // Экспер. и клин. фармакол. 2002. Т. 65, № 5. С. 31-34.
11. Левитина Е.В. // Там же. 2001. Т. 64, № 5. С. 34-36.
12. Левшин Б.И. Экспериментальная фармакотерапия препаратами селена и тиазолидина токсического повреждения печени. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харьков, 1973.

13. Логинов А.С. // Тер. архив. 1999. № 2. С. 5-7.
14. Логинов А.С., Бендиков Э.А., Петраков А.В. // Там же. 1995. № 4. С. 50-53.
15. Магин Д.В., Измайлов Д.Ю., Попов И.Н. // Вопр. мед. хим. 2000. Т. 46, № 4. С. 419-425.
16. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981.
17. Меерсон Ф.З., Малышев И.Б., Замотринский А.В. // Бюл. экспер. биол. 1993. Т. 116, № 9. С. 231-233.
18. Оковитый С.В., Смирнов А.В. // Экспер. и клин. фармакол. 2001. Т. 64, № 3. С. 76-80.
19. Подопрigorова В.Г. Роль свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантных систем в патогенезе и саногенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, возможности коррекции антиоксидантами. Дис. ... докт. мед. наук. Смоленск, 1998.
20. Пшенникова М.Г. // Патол. физиол. и экспер. тер. 2001. № 1. С. 26-31.
21. Радченко В.Г., Шабро А.В., Нечаев В.В. Хронические заболевания печени. СПб., 2000.
22. Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. // Хим.-фарм. журн. 1982. № 4. С. 412-428.
23. Столярова В.В. // Экспер. и клин. фармакол. 2001. Т. 64, № 6. С. 31-33.
24. Фаращук Н.Ф. Состояние процессов гидратации в жидких средах при воздействии внешних факторов и некоторых заболеваниях. Дис. ... докт. мед. наук. Смоленск, 1994.
25. Фаращук Н.Ф. Способ определения функционального состояния растительных и животных организмов. А. с. № 1544381, патент № 4428637.
26. Фаращук Н.Ф., Рахманин Ю.А. Вода — структурная основа адаптации. М.; Смоленск, 2004.
27. Шерстнев М.П. // Вопр. хемилюминесценции. 1990. № 1. С. 19-20.
28. Шулушко Б.И. Болезни печени и почек. СПб., 1995.
29. Braganza J., Scott P., Bilton D. et al. // Hepatology. 1999. Vol. 22. P. 234-236.
30. Perillo R. // J. Hepatol. 1999. Vol. 14. P. 91-96.
31. Skulachev V.P. // IUBMB Life. 2000. Vol. 49, N 5. P. 365-373.