

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО  
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. Н. А. СЕДЛАКОВА

На правах рукописи

БУЛНА МИХАИЛ ИВАНОВИЧ

УДК 577.16:577.152.1/2

ВИТАМИНЫ Е, ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА И РР  
КАК АКТИВАТОРЫ ГИДРОКСИЛИРУЮЩЕЙ, ГЛАУКУРО-  
И ГЛУТАТИОНКОНЬЮГИРУЮЩЕЙ СИСТЕМ ПЕЧЕНИ

14.00.25 – фармакология

А в т о р е ф е р а т диссертации на соискание ученой  
степени доктора медицинских наук

Москва – 1991

Работа выполнена в Институте биохимии АН БССР

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор Луки-  
енко Пётр Иванович и Заслуженный деятель науки БССР, академик  
АН БССР, профессор Островский Юрий Михайлович.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Авакумов В.И.  
доктор медицинских наук, профессор Строев Е.А.  
доктор медицинских наук, профессор Крылов Д.Ф.

Ведущая организация:

П Московский ордена Ленина государственный медицинский  
институт им. Н.И. Пирогова.

Защита состоится "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 1991 г. в "\_\_\_" часов на за-  
седании специализированного Совета по защите диссертаций  
Д 064.08.01 при Московском ордена Трудового Красного Знамени  
медицинском стоматологическом институте им. Н.А. Семашко МЗ  
РСФСР (103474, Москва, Делегатская ул., 20/1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского орде-  
на Трудового Красного Знамени медицинского стоматологического  
института МЗ РСФСР

Автореферат разослан "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 1991 г.

Учёный секретарь специализированного Совета доктор  
медицинских наук, доцент

Л.Л. Кириченко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одним из важных механизмов защиты внутренней среды организма животных и человека от воздействия чужеродных веществ является биотрансформация их в менее активные и легко выделяемые из организма метаболиты.

Среди процессов обезвреживания ксенобиотиков в организме ведущее место принадлежит реакциям окисления, осуществляемым в монооксигеназной системе (МОС\*) ЭР клеток (преимущественно в печени) и конъюгации веществ и их метаболитов с эндогенными субстратами, особенно с глюкуроновой кислотой и глутатионом (Д. В. Парк, 1973; А.И. Арчаков, 1975; Н.П. Скакун, 1976; Н.Я. Головенко, 1981; К.М. Лакин, Ю.Ф. Крылов, 1981; Н.В. Сергеев, 1984; С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов, 1986; И.С. Чекман, А.И. Гриневиц, 1988). В результате этих процессов биологически активные вещества становятся неактивными (преимущественно) и более полярными, что облегчает выведение их из организма.

Функция этих важнейших систем самоочищения организма может значительно снижаться при воздействии на организм многочисленных физических факторов (в частности радиации, электромагнитных волн и др.), химических веществ (солей тяжелых металлов, прооксидантов и др.), патологических состояний (токсические, инфекционные поражения печени и др.), а также при несбалансированном питании (недостаточность в рационе белков, витаминов и др.).

В связи с этим изыскание средств и разработка диет, которые могли бы поддерживать активность этих ферментных систем на необходимом функциональном уровне представляется в настоящее время весьма актуальным.

За последние 20 лет накопилось немало данных о том, что ряд веществ - например, производные барбитуровой кислоты, бензола, мочевины и других классов соединений способны активизировать функцию этих систем (В.В. Ляхович, И.Б. Цырлов, 1981; А.С. Са-

\* Принятые сокращения в тексте автореферата: АМР-амидопирин; АН-анилин; АП-антипирин; в/в-внутривенно; в/ж-внутрижелудочно; в/м-внутримышечно; Гр-Грей; ГТ-глутатион-S-трансфераза; диэтил-НА-диэтилникотинамид; МОС-монооксигеназная система; МС-микросомы; МТ-метотрексат; НА-никотинамид; НАДН-никотинамидадениндинуклеотид восстановленный; НАДФН-никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный; НК-никотиновая кислота; НТ-нитротетразолиевый синий; п/к-подкожно; ПНФ-паранитрофенол; ПОЛ-перекисное окисление липидов; СБФ-сульфобромфталейн; УДФГТ-уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза; ХДНБ-I-хлор-2,4-динитробензол; ЧГ/Э-частичная гепатэктомия; ЭР-эндоплазматический ретикулум; ЭМ-этилморфин.

ратиков, Т.П. Новожаева, А.И. Венгерский, 1983). Однако в силу широкого спектра их фармакологического действия, токсичности и субстратного характера индукции ферментов, использование подобных веществ в качестве активаторов МОС и систем конъюгации не перспективно.

Более целесообразными исследованиями в этом направлении является поиск веществ, способных через процессы тканевого обмена поддерживать функцию этих систем детоксикации.

В этом плане представляют интерес исследования витаминов (А.А. Покровский, 1979; Л.И. Сушко, П.И. Лукиенко, 1979; К.М. Лакин, Ю.Ф. Крылов, 1981; В.А. Тутельян, Г.И. Бондарен, А.Н. Мартинчик, 1987). В основном эти исследования касаются вопросов состояния МОС при недостаточности витаминов С, В<sub>2</sub>, А, В<sub>1</sub> и Д (М.Ф. Нестерин, В.А. Коньшев, 1980; Л.И. Сушко, 1980; И.Я. Конь, 1983; А.Э. Кранаускас, А.В. Кравченко, И.Я. Конь, В.А. Тутельян, 1986; Zannoni, Sato, 1975; Wang, Verhey, Sidransky, 1985).

Учитывая, что МОС, системы глюкуро- и, отчасти, глутатион-конъюгации морфологически и функционально связаны с мембранами ЭР клеток, интерес представляют витамины с мембраностабилизирующим действием, как например, витамин Е. Кроме того, целесообразно изучение также витаминов, которые через свои коферментные формы участвуют в генерации компонентов этих систем (НАДФН и НАДН, гема, белков и фосфолипидов). Это прежде всего ниацин и фолатин.

Совокупность приведенных положений послужила основанием для данной работы, выполненной в лаборатории биохимической фармакологии Института биохимии АН БССР в соответствии с планом научно-исследовательской работы института по теме "Изучение роли витаминов в метаболизме чужеродных веществ" (номер государственной регистрации 01.87.0050367, постановление Президиума АН БССР № 213 от 23.12.85). Тема диссертации утверждена Ученым Советом Института биохимии АН БССР (протокол № 5 от 16 июля 1989 г) и Всесоюзной Проблемной комиссией "Фармакология обмена веществ и гомеостаза" (протокол № 2 от 27 сентября 1990 г).

Цель и задачи исследования. Целью настоящего исследования явилось изучение действия витаминов Е, фолиевой кислоты и РР на функцию монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем печени животных и человека.

Для выполнения намеченной цели были поставлены следующие основные задачи:

1. Изучить влияние  $\alpha$ -токоферола, фолиевой кислоты, НК, НА и диэтилНА (кордиамин) на активность монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем печени интактных крыс.
2. Исследовать влияние фолиевой кислоты, НА и диэтилНА на восстановление активности монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем в период регенерации печени после Ч Г/Э, а также после острого её поражения тетрахлорметаном (гепатозо-гепатит) и гидразином (жировая дистрофия печени) у животных.
3. Изучение защитного действия  $\alpha$ -токоферола на монооксигеназную, глюкуро- и глутатионконъюгирующую системы печени при общем радиационном поражении крыс.
4. Исследовать влияние НА и диэтилНА на активность монооксигеназной и глюкуроконъюгирующей систем у здоровых людей и восстановление нарушенной их функции у больных с синдромом Жильберта-Мейленграхта, вирусным гепатитом А и лечённых тетуромом (ингибитор МОС) больных хроническим алкоголизмом.
5. С целью изучения механизмов действия исследовать влияние фолиевой кислоты на скорость синтеза белков, фосфолипидный состав микросомальных мембран и активность УДФ-глюкозодегидрогеназы;  $\alpha$ -токоферола, НА и диэтилНА - на процессы ПОЛ и гидрофобные свойства МС, взаимодействие их с цитохромом Р-450 и пролиферацию ЭР печени.

Научная новизна. Впервые установлено: 1) участие (через метаболические процессы) витаминов Е, фолиевой кислоты и РР в регуляции активности монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем; 2)  $\alpha$ -токоферол, не оказывая существенного влияния на функцию монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем печени интактных крыс, в значительной мере препятствует снижению их активности при радиационном поражении; 3) фолиевая кислота повышает активность монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем печени у интактных и фолиеводефицитных крыс, и ускоряет восстановление их функции в процессе регенерации печени после Ч Г/Э; 4) НК, НА и, в большей степени, диэтилНА активизируют функцию монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем печени интактных животных и ускоряют восстановление их активности в процессе регенерации печени пос-

ле 4 Г/Э и при остром экспериментальном гепатозогепатите и жировой дистрофии печени; 5) диэтилНА умеренно активизирует функцию монооксигеназной и глюкуроконъюгирующей систем печени у здоровых людей и ускоряет восстановление нарушенных их функций у больных с синдромом Жильберта-Мейленграхта, вирусным гепатитом А и у лечённых тетурамом больных хроническим алкоголизмом.

Научно-практическое значение. 1. Экспериментально (а для диэтилНА и клинически) обоснован новый подход к разработке способов детоксикации и ускорения выведения ксенобиотиков из организма путём активации естественных систем их окисления, глюкуро- и глутатионконъюгации НА, диэтилНА, фолиевой кислотой и  $\alpha$ -токоферолом. 2. Исходя из результатов исследования рекомендуется применение НА лицам, работающим с ядовитыми веществами – субстратами монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем (производные АН, пестициды, ароматические углеводороды и др.) для ускорения обезвреживания и предупреждения накопления их в организме; использование диэтилНА для ускорения восстановления функции монооксигеназной и глюкуроконъюгирующей систем при острых поражениях печени  $\text{CCl}_4$ , гидразином и вирусных гепатитах, а также при снижении их активности лекарствами (тетурам, метандростенолон, клофибрат и др.); фолиевой кислоты – в период регенерации печёночной ткани после резекции органа;  $\alpha$ -токоферола – для предупреждения снижения активности этих систем при радиационном поражении. 3. Полученные данные имеют важное значение для прогнозирования вероятных изменений метаболизма многих лекарственных веществ – субстратов монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующих систем, а, следовательно, фармакологической активности, продолжительности действия и токсичности при совместном применении их с НА, диэтилНА, фолиевой кислотой, метотрексатом и  $\alpha$ -токоферолом. 4. Результаты работы позволяют с новых позиций рассматривать механизм положительного действия диэтилНА (кордиамин) при отравлении наркотическими, снотворными веществами, которое ранее связывали только с его аналептическим действием.

#### Внедрение результатов исследования.

1. ДиэтилНА (кордиамин) внедрён в медицинскую практику в качестве активатора функций монооксигеназной и глюкуроконъюги-

рующей систем у больных вирусным гепатитом и с неконъюгированной гипербилирубинемией (синдром Жильберта-Мейленграхта) (Гродненская областная клиническая инфекционная больница), а также при лекарственном ингибировании (тетурам) этих систем (Гродненская областная психиатрическая больница).

2. Данные о влиянии витаминов Е, фолиевой кислоты, ниацина, никотинамида и диэтилникотинамида на процессы гидроксилирования, глюкуро- и глутатионконъюгации в печени включены в программу медицинского курса по общей фармакологии (каф. фармакологии Гродненского мединститута) и в информационные письма для врачей: "Фармакокинетические взаимодействия лекарственных препаратов при их комбинированном применении" (Гродно, облздрав, 1986), "Лечение неконъюгированных гипербилирубинемий" (Минск, минздрав БССР, 1990), "Питание и болезни" (Гродно, общество "Знание", 1990).

Апробация работы. Материалы диссертации обсуждены на 30 научных форумах, в том числе: У Всесоюзном съезде фармакологов "Физиологически активные вещества - медицине" (1982, Ереван); IV Всесоюзном симпозиуме по биохимии липидов (1983, Киев); 25-ом конгрессе Европейского общества токсикологов (1984, Будапешт); I Всесоюзном симпозиуме "Фармакологическая коррекция кислородзависимых патологических состояний" (1984, Москва); III Всесоюзной конференции "Цитохром Р-450 и охрана внутренней среды человека" (1985, Москва); 5-ой Международной конференции "Цитохром Р-450. Биохимия, биофизика и индукция" (1985, Будапешт); II Всесоюзной конференции "Биоантиоксидант" (1986, Москва); симпозиуме по лекарственно-метаболизирующим ферментным системам (1986, София); Всесоюзной конференции "Цитохром Р-450 и охрана внешней среды" (1987, Новосибирск); второй Всесоюзной конференции по фармакокинетике "Фармакокинетические исследования при создании и применении лекарственных средств" (1987, Каунас); Международной конференции "Клеточная патология и фармакология" (1988, Будапешт); III Всесоюзной конференции "Биоантиоксидант" (1989, Москва); 19-ом съезде УЕЕО (1989, Рим); симпозиуме по лекарственно-метаболизирующим ферментным системам (1989, Варна); Всесоюзной конференции "Цитохром Р-450 и модификация макромолекул" (1989, Ялта); V Международном конгрессе по токсикологии (1989, Брайтон); Всесоюзной конференции "Молекулярные механизмы развития инфекционных заболеваний" (1990, Звенигород); VIII Международ-

ном симпозиуме "Микросомы и окисление лекарств" (1990, Сток - голм).

Публикации. По материалам диссертации опубликована 71 работа (32 журнальные статьи и 39 тезисов).

Основные положения, выносимые на защиту.

1.  $\alpha$ -токоферол препятствует снижению активности монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем печени при радиационном поражении.

2. Фолиевая кислота активизирует монооксигеназную, глюкуро- и глутатионконъюгирующую системы у интактных и фолиеводефицитных животных и способствует восстановлению их активности при регенерации печени после  $^60\text{Co}$ .

3. НА и, в большей степени, диэтилНА повышают активность монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем печени интактных животных и ускоряют восстановление их функции в процессе регенерации печени после  $^60\text{Co}$  и при токсическом гепатозогепатите и жировой дистрофии печени.

4. ДиэтилНА ускоряет восстановление сниженной функции монооксигеназной и глюкуроконъюгирующей систем печени у больных с синдромом Жильберта-Мейленграхта, вирусным гепатитом А и лечённых тетраамином больных хроническим алкоголизмом.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключений, выводов, указателя литературы. Работа изложена на 296 стр. машинописного текста, содержит 53 таблицы и 38 рисунков. Список литературы включает 116 отечественных и 290 иностранных источников.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на 238 мышах, 1420 крысах, 32 цыплятах-бройлерах (совместно с В.С. Крюковым на базе ВНИИП, г. Загорск) и 33 кроликах. Клинические наблюдения выполнены совместно с В.М. Цыркуновым на базе Гродненской областной инфекционной больницы (116 здоровых и больных людей).  $^60\text{Co}$  проводили в стерильных условиях под эфирным наркозом по Higgins и Anderson (1931). Контрольным крысам делали лапаротомию с последующим наложением швов ("ложная операция").

ция"). Облучение крыс  $^{60}\text{Co}$  в дозе 8.5 Гр (экспозиционная доза - 219 мКл/кг, мощностью 478 мА/кг) производили на установке "Луч-1". Острый токсический гепатозогепатит воспроизводили путём однократного введения 50 % раствора  $\text{CCl}_4$  (крысам - в/ж, 5 мл/кг; кроликам - п/к, 4 мл/кг). Жировой гепатоз моделировали однократным введением гидразина (в/б, 0.56 г/кг). Фолиеводефицитное состояние вызывали МТ. Гексенал (мыши - 45, крысы - 100 мг/кг) и хлоралгидрат (мыши - 300 мг/кг) вводили в/б, однократно. Длительность сна оценивали по продолжительности бокового положения. Животных умерщвляли декапитацией (через 4, 6, 8, 12 и 24 часа после однократного введения или через 12 - 24 часов после заключительного введения в хронических опытах). МС и цитозольную фракции печени получали по И.И. Карузиной, А.И. Арчакову (1977). НАДФН (НАДН)-цитохром с- и  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (Dallner, 1969), НАДФН (НАДН)-ИТ редуктазные активности (Roering, Mascaro, Aust, 1972), скорость окисления НАДФН и НАДН (Gillette, Brodie, La Du, 1957), содержание цитохромов P-450 и  $\text{b}_5$  (Omura, Sato, 1964), связывающую способность цитохрома P-450 с ксенобиотиками (Kato, Takahaka, Takahashi, 1970); активность УДФГТ (субстрат - ПНФ) (Isselbacher, 1956), ГТ (субстраты - ХДНБ и СВФ) (Nabig, Pabst, Jakoby, 1974), УДФ-глюкозодегидрогеназы (Strominger, Maxwell, Axelrod et al., 1957) определяли на "Specord UV VIS" (ГДР). Скорость реакций N-деметилирования АМП и ЭТМ (Nash, 1953), p-гидроксилирования АН (Kato, Gillette, 1965) регистрировали на "Specol" (ГДР). Величины показателей рассчитывали на 1 мг белка, определяемого по Lowry, Rosebrough, Farr, Randall (1951). Содержание холестерина, общих липидов и фосфолипидов определяли по М. Кейте (1975), Svanborg, Evennerholm (1961). Ультраструктуру гепатоцитов изучали на электронном микроскопе ЭВМ-100ЛМ при увеличениях в 15, 30 и 51 тыс. раз с использованием морфометрической решётки. Степень гидрофобности мембран оценивали с использованием АНС<sup>+</sup> (Г.Е. Добрецов, 1975). Связывающую способность белков сыворотки крови с гексеналом определяли по тушению флуоресценции АНС<sup>+</sup> (Ю.А. Владимиров, Г.Е. Добрецов, 1980) на флуориметре "Amibaco Bowman" (США) и методом равновесного диализа (Fidelman, Fruton, 1966). Скорость белкового синтеза (включение  $^{14}\text{C}$ -лейцина) изучали с использованием жидкостно-сцинтилляционного счётчика

"Mark-II" (США).

АП назначали однократно в/в (50 мг/кг, крысы и кролики) или внутрь (1 г, человек). Его концентрацию в сыворотке крови (животные) или слюне (человек) определяли через различные промежутки времени после введения по Brodie, Axelrod, Soberman (1949). Содержание АП, норАП\*, 4-гидроксиАП, 3-гидроксиметилАП, 3-карбоксиметилАП в моче определяли по Danhof, de Groot - Van der Vliet, Braimer (1979).

Уровень билирубина в сыворотке крови определяли по Иендрашвику, Клеггору, Грофу (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1982); количество глюкуроновой кислоты в моче - по Yuki, Fishman (1963). Уровень СБФ в плазме крови (В.В. Гацура, 1974) регистрировали через 10 минут после его в/в введения (12 мг/кг). Определяли содержание гидроперекисей липидов (В.Я. Шапирин, О.И. Карпухин, А.М. Постников и соавт., 1968), образование МДА (Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков, 1972), антиокислительную активность (Ю.А. Владимиров, А.П. Шаров, Э.Ф. Малюгин, 1973).

Результаты исследований проанализированы математически (М.Л. Беленький, 1963; В.С. Бессмертный, 1967; Н.Н. Каркищенко, В.В. Хоронько, 1981).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние  $\alpha$ -токоферола на активность монооксигеназной, глюкуро-, глутатионконъюгирующей систем и ПОЛ печени интактных крыс и после облучения  $\gamma$ -лучами ( $^{60}\text{Co}$ , 8.5 Гр)

При кратковременном (3 дня) в/м и продолжительном (14 дней) оральном введениях интактным крысам  $\alpha$ -токоферола в дозах 20, 100 и 200 мг/кг массы существенных изменений в функции ферментов МОС, а также глюкуро- и глутатионтрансфераз печени не обнаружено. Однако в условиях снижения активности этих ферментных систем (на 22 - 74 %), вызванного общим  $\gamma$ -облучением ( $^{60}\text{Co}$ , 8.5 Гр, однократно) введение его до, а также после облучения

Выражаю благодарность руководителю лаборатории экспериментальной эмбриологии Института клинической и экспериментальной медицины СО АМН СССР (г. Новосибирск), и.м.н. А.В. Семенко за любезно предоставленные метаболиты АП.

Таблица I. Влияние  $\alpha$ -токоферола (в желудок, 200 мг/кг, 14 дней) на активность монооксигеназной, глюкуро-, глутатионконъюгирующей систем и перекисное окисление липидов в печени здоровых и подвергнутых общему  $\gamma$ -облучению крыс ( $M \pm m$ ;  $n = 8$ )

| Показатели                                                 | Интактные крысы |                  | Крысы через 5 дней после $\gamma$ -облучения ( $\gamma$ ) |                  |                                |   |
|------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------|---|
|                                                            | Контроль        |                  | Контроль                                                  |                  | $\gamma$ + витамин Е           |   |
|                                                            | 1               | 2*               | 3                                                         | 4                | 5                              | 6 |
| Цитохром P-450, нмоль                                      | 0.54 $\pm$ 0.05 | 0.55 $\pm$ 0.05  | 0.78 $\pm$ 0.08                                           | 0.39 $\pm$ 0.07* | 0.91 $\pm$ 0.14 <sup>\$</sup>  |   |
| Цитохром $\nu_5$ , нмоль                                   | 0.45 $\pm$ 0.03 | 0.45 $\pm$ 0.03  | 0.55 $\pm$ 0.03                                           | 0.38 $\pm$ 0.03* | 0.71 $\pm$ 0.06* <sup>\$</sup> |   |
| НАДФН-цитохром P-450<br>редуктаза: мкмоль цитохрома с/мин, | 0.17 $\pm$ 0.02 | 0.27 $\pm$ 0.04* | -                                                         | -                | -                              | - |
| мкмоль феррицианида/мин                                    | -               | -                | 0.30 $\pm$ 0.04                                           | 0.17 $\pm$ 0.01* | 0.25 $\pm$ 0.03 <sup>\$</sup>  |   |
| НАДФН-цитохром $\nu_5$ редуктаза: мкмоль цитохрома с/мин,  | 0.77 $\pm$ 0.05 | 0.68 $\pm$ 0.05  | -                                                         | -                | -                              | - |
| мкмоль феррицианида/мин                                    | -               | -                | 3.17 $\pm$ 0.23                                           | 2.02 $\pm$ 0.28* | 4.17 $\pm$ 0.26* <sup>\$</sup> |   |
| N-деметилирование ЭТМ, нмоль/мин                           | 7.76 $\pm$ 0.78 | 9.24 $\pm$ 0.96  | 5.16 $\pm$ 0.91                                           | 1.36 $\pm$ 0.15* | 4.46 $\pm$ 0.48 <sup>\$</sup>  |   |
| P-гидроксилирование АН, нмоль/мин                          | 1.07 $\pm$ 0.08 | 1.05 $\pm$ 0.09  | 0.53 $\pm$ 0.01                                           | 0.40 $\pm$ 0.04* | 0.79 $\pm$ 0.04* <sup>\$</sup> |   |
| Окисление НАДФН, нмоль/мин                                 | 3.62 $\pm$ 0.22 | 3.01 $\pm$ 0.24  | 4.71 $\pm$ 0.41                                           | 3.69 $\pm$ 0.27* | 6.53 $\pm$ 0.39* <sup>\$</sup> |   |
| Окисление НАДФН, нмоль/мин                                 | 1.70 $\pm$ 0.16 | 1.50 $\pm$ 0.18  | 3.68 $\pm$ 0.31                                           | 1.46 $\pm$ 0.16* | 6.13 $\pm$ 0.60* <sup>\$</sup> |   |

Продолжение таблицы I

| I                                                                                                 | ! | 2          | ! | 3           | ! | 4           | ! | 5           | ! | 6                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------|---|-------------|---|-------------|---|-------------|---|---------------------------|
| УДГТ, нмоль/мин                                                                                   |   | 10.36±1.16 |   | 11.32±1.04  |   | 10.38±1.09  |   | 5.39±0.80*  |   | 17.04±2.30* <sup>§</sup>  |
| Цитозольная ГТ, мкмоль                                                                            |   | 0.92±0.03  |   | 0.97±0.05   |   | 1.27±0.12   |   | 0.82±0.05*  |   | 1.41±0.05 <sup>§</sup>    |
| ХДНБ/мин                                                                                          |   |            |   |             |   |             |   |             |   |                           |
| Микросомальная ГТ, нмоль ХДНБ/мин                                                                 |   | 96.80±5.63 |   | 110.30±6.29 |   | 111.80±7.03 |   | 54.59±2.83* |   | 164.00±6.90* <sup>§</sup> |
| ПОД микросом ("быстрая вспышка"), имп/с                                                           |   | 26.18±4.87 |   | 16.07±1.95  |   | 12.83±2.18  |   | 25.17±4.35* |   | 10.67±0.52 <sup>§</sup>   |
| Антиокислительная активность микросом, % к хемилюминесценции окисленной олеиновой кислоты (100 %) |   | 41.70±4.02 |   | 51.80±5.70  |   | 66.70±4.30  |   | 20.30±7.30* |   | 64.80±7.50 <sup>§</sup>   |

Примечание. Здесь и в табл. 2 - 3 расчёт величин показателей производили на 1 мг белка; \* -  $p < 0.05$  и интактым, <sup>§</sup> - к облучённым крысам. Разница между величинами показателей у контрольных животных обусловлена проведением опытов в различные сезоны года.

значительно предупреждало ингибирование ферментов. Ферметзащитное действие  $\alpha$ -токоферола при этом коррелировало со способностью его уменьшать интенсивность свободнорадикальных процессов, активизированных  $\gamma$ -облучением (табл. 1).

Влияние фолиевой кислоты на активность монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем печени интактных крыс и в восстановительном периоде после частичной гепатэктомии

Многократное оральное введение растущим крысам фолиевой кислоты (25 мг/кг, 14 дней) приводит к активации в печени как монооксигеназой (увеличение содержания в МС цитохромов Р-450,  $v_5$ , их оксидоредуктазных активностей и скорости окисления НАДФН и НАДН), так и глюкуроконъюгирующей (повышение активности УДФГТ, экскреции с мочой связанной глюкуроновой кислоты на 32 % и уменьшение длительности хлоралгидратного сна на 46 %) и глутатионконъюгирующей (возрастание каталитической функции ХДНБ-ГТ) систем (табл. 2).

Таблица 2. Влияние введения фолиевой кислоты (ФК) и фолиеводефицитного состояния, вызванного метотрексатом (МТ), на активность монооксигеназной, глюкуро- и глутатионтрансферазной систем печени крыс ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

| Показатели                                             | Контроль                               | Контроль                             |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                        | ФК, 25 мг/кг,<br>14 дней               | МТ, 1 мг/кг,<br>16 дней              |
| 1                                                      | 2                                      | 3                                    |
| Цитохром Р-450, нмоль                                  | $0.81 \pm 0.06$<br>$0.98 \pm 0.06^*$   | $0.87 \pm 0.05$<br>$0.54 \pm 0.05^*$ |
| Цитохром $v_5$ , нмоль                                 | $0.62 \pm 0.03$<br>$0.72 \pm 0.04^*$   | $0.62 \pm 0.03$<br>$0.53 \pm 0.02^*$ |
| НАДФН-цитохром Р-450 редуктаза, нмоль НТ/мин           | $11.58 \pm 0.84$<br>$16.65 \pm 1.01^*$ | $14.22 \pm 0.66$<br>$14.94 \pm 0.72$ |
| НАДН-цитохром $v_5$ редуктаза, мкмоль феррицианида/мин | $3.23 \pm 0.18$<br>$3.73 \pm 0.10^*$   | $4.03 \pm 0.24$<br>$2.88 \pm 0.10^*$ |
| Н-деметилирование ЭТМ, нмоль/мин                       | $9.08 \pm 1.06$<br>$10.70 \pm 0.96$    | $7.20 \pm 0.90$<br>$4.62 \pm 0.66^*$ |
| Р-гидроксилирование АН,                                | $0.41 \pm 0.06$                        | $0.62 \pm 0.09$                      |

Продолжение таблицы 2

| I                          | 1             | 2 | 1            | 3 |
|----------------------------|---------------|---|--------------|---|
| нмоль/мин                  | 0.43 ± 0.07   |   | 0.35 ± 0.07* |   |
| Окисление НАДФН, нмоль/мин | 2.33 ± 0.18   |   | 2.73 ± 0.21  |   |
|                            | 3.19 ± 0.25*  |   | 2.00 ± 0.18* |   |
| Окисление НАДН, нмоль/мин  | 2.17 ± 0.09   |   | 2.18 ± 0.18  |   |
|                            | 3.01 ± 0.23*  |   | 2.08 ± 0.15  |   |
| УДФГТ, нмоль/мин           | 7.78 ± 0.64   |   | -            |   |
|                            | 10.92 ± 1.33* |   | -            |   |
| Цитозольная ГТ; мкмоль     | 0.74 ± 0.04   |   | -            |   |
| ХДНБ/мин,                  | 0.92 ± 0.06*  |   | -            |   |
| нмоль СБФ/мин              | 10.61 ± 0.87  |   | -            |   |
|                            | 13.79 ± 1.30  |   | -            |   |
| Микросомальная ГТ, нмоль   | 72.28 ± 3.02  |   | -            |   |
| ХДНБ/мин                   | 91.53 ± 9.65* |   | -            |   |

Примечание. Фолиевую кислоту вводили в желудок, метотрексат - под кожу. \* -  $p < 0.05$ .

При фолиеводефицитном состоянии, вызванном введением животным МТ (1 мг/кг, п/к, 6 дней) содержание цитохромов Р-450 и  $\nu_5$ , активность НАДН-цитохром  $\nu_5$  редуктазы; скорость N-деметилирования ЭТМ, р-гидроксилирования АН и окисления НАДФН в МС печени снижаются (табл. 2).

Введение фолиевой кислоты крысам с 4 Г/Э (70 % массы) ускоряет восстановление сниженного содержания в МС цитохрома  $\nu_5$ , скорости N-деметилирования ЭТМ и активности ГТ. На 8-ые сутки восстановительного периода у животных, получавших фолиевую кислоту, эти показатели возросли в сравнении с нелечёнными крысами соответственно на 29, 35, 34 и 40 %.

Влияние никотиновой кислоты, никотинамида и диэтилникотинамида на активность монооксигеназной, глюкуро- и глутатион-связывающей систем здоровых животных и при патологии печени, сопровождающейся снижением функции этих систем

Однократное п/к введение крысам НК и НА в дозе 100 мг/кг вызывает вначале (через 4 часа) незначительное снижение активности НАДФН-цитохром Р-450-, НАДН-цитохром  $\nu_5$  редуктаз, скорости N-деметилирования АМП, окисления НАДН в МС печени и увеличе

ние активности ГТ, затем (через 12 часов) активирование НАДФН-цитохром Р-450-, НАДФН-цитохром  $\nu_5$  редуктаз, гидроксילирования АН; уменьшение продолжительности гексеналового сна. Активность УДФГТ и ГТ в эти сроки также возрастала. К 24-м часам опыта функция ферментов редокс-цепей и конъюгации ксенобиотиков в гепатоцитах нормализуется, однако скорость р-гидроксילирования АН и активность УДФГТ остаются повышенными у животных, получавших НК. ДиэтилНА в эквимоллярной НА дозе (п/к, 145 мг/кг) через 4 часа повышал в МС фракции печени содержание цитохромов Р-450 и  $\nu_5$ , активность их редуктаз, скорость N-деметилирования АМП и окисления НАДФН.

Многократное (5 дней) п/к введение intactным крысам НА (25 мг/кг) существенно не влияет на функцию МОС и значительно увеличивает активность УДФГТ и ГТ клеток печени. При увеличении дозы витамина до 100 мг/кг в МС клеток печени повышается содержание цитохрома  $\nu_5$  и скорость р-гидроксילирования АН; функция УДФГТ и ГТ сохраняется в пределах ранее повышенных величин (табл. 3).

Введение intactным крысам диэтилНА в дозе 75 мг/кг в течение 5 дней оказывает более выраженное, чем НА активизирующее действие как на ферменты МОС, так и УДФГТ и ГТ печени. Содержание цитохромов Р-450 и  $\nu_5$ , активность их редуктаз и скорость окисления НАДФН под его влиянием повышаются соответственно на 37, 16, 60, 19 и 57 %. Скорость N-деметилирования АМП возрастает на 49 %, а активность УДФГТ - на 81 %; ГТ (субстрат ХДНБ) - 55 (МС) и 33 (цитозоль) %. С увеличением ежедневной дозы до 120 мг/кг характер и степень его активизирующего действия на ферменты существенно не изменяется (табл. 3).

В условиях длительного (45 дней) ежедневного в/ж введения диэтилНА (75 мг/кг) степень и спектр его активизирующего действия на ферменты МОС значительно возрастает. Содержание цитохромов Р-450 и  $\nu_5$ , активность их редуктаз; скорость гидроксילирования АМП и ЭТМ, АН и окисления НАДФН при этом возрастают соответственно на 60, 30, III, 36, 57, 68, 42 и 53 % в сравнении с контрольными животными. Помимо биохимических, обнаружены и морфологические проявления его активизирующего действия на МОС. Масса печени, выход фракции МС, объёмная плотность мембран гладкого ЭР в цитоплазме гепатоцитов (электронная микроскопия) под влиянием вещества возрастают соответственно на 35, 41 и 110 %.

Таблица 3. Изменение активности монооксигеназной, глюкуро- и глутатионтрансферазной систем печени крыс после 5-и дневного подкожного введения никотинамида и диэтилникотинамида ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

| Показатели                                                              | Никотинамид                        |                                      | Диэтилникотинамид                     |                                        |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                         | 25 мг/кг                           | 100 мг/кг                            | 75 мг/кг                              | 120 мг/кг                              |
| I                                                                       | 2                                  | 3                                    | 4                                     | 5                                      |
| Цитохром P-450, нмоль                                                   | $0.73 \pm 0.07$<br>$0.62 \pm 0.04$ | $0.73 \pm 0.07$<br>$0.89 \pm 0.09$   | $0.54 \pm 0.05$<br>$0.74 \pm 0.07^*$  | $0.62 \pm 0.03$<br>$0.75 \pm 0.06^*$   |
| Цитохром $\text{B}_5$ , нмоль                                           | $0.60 \pm 0.07$<br>$0.75 \pm 0.03$ | $0.60 \pm 0.07$<br>$0.76 \pm 0.02^*$ | $0.45 \pm 0.03$<br>$0.52 \pm 0.02^*$  | $0.43 \pm 0.01$<br>$0.46 \pm 0.02$     |
| НАДФН-цитохром P-450<br>редуктаза, мкмоль ци-<br>тохрома с/мин          | -                                  | -                                    | $0.17 \pm 0.02$<br>$0.27 \pm 0.02^*$  | $0.20 \pm 0.01$<br>$0.24 \pm 0.01^*$   |
| НАДФН-цитохром $\text{B}_5$ ре-<br>дуктаза, мкмоль ци-<br>тохрома с/мин | -                                  | -                                    | $0.77 \pm 0.05$<br>$0.92 \pm 0.05^*$  | $0.86 \pm 0.05$<br>$0.75 \pm 0.02$     |
| N-деметилирование АМП,<br>нмоль/мин                                     | -                                  | -                                    | $7.08 \pm 0.48$<br>$10.56 \pm 0.78^*$ | $11.15 \pm 0.30$<br>$16.37 \pm 1.03^*$ |
| N-деметилирование ЭТМ,<br>нмоль/мин                                     | $4.12 \pm 0.31$<br>$3.33 \pm 0.32$ | $4.12 \pm 0.31$<br>$4.03 \pm 0.53$   | $7.76 \pm 0.73$<br>$8.57 \pm 0.99$    | $9.63 \pm 0.43$<br>$11.61 \pm 0.85^*$  |
| P-гидроксилирование<br>АН, нмоль/мин                                    | $0.37 \pm 0.03$<br>$0.46 \pm 0.04$ | $0.37 \pm 0.03$<br>$0.45 \pm 0.03^*$ | $1.07 \pm 0.08$<br>$1.10 \pm 0.06$    | $0.99 \pm 0.07$<br>$1.11 \pm 0.05$     |
| Окисление НАДФН,<br>нмоль/мин                                           | -                                  | -                                    | $3.62 \pm 0.22$<br>$5.70 \pm 0.30^*$  | $4.05 \pm 0.37$<br>$6.83 \pm 0.39^*$   |

Продолжение таблицы 3

| I                            | 1                   | 2                  | 3 | 4                   | 5               |
|------------------------------|---------------------|--------------------|---|---------------------|-----------------|
| Окисление НАДН,<br>нмоль/мин |                     |                    |   | $1.70 \pm 0.16$     | $3.73 \pm 0.27$ |
| УДФГТ, нмоль/мин             |                     |                    |   | $1.34 \pm 0.16$     | $3.47 \pm 0.23$ |
|                              | $8.81 \pm 0.79$     | $8.81 \pm 0.79$    |   | $10.36 \pm 1.16$    | -               |
|                              | $15.22 \pm 1.09^*$  | $13.51 \pm 0.94^*$ |   | $18.70 \pm 2.51^*$  | -               |
| Цитозольная ГТ:              | $0.84 \pm 0.05$     | $0.84 \pm 0.05$    |   | $0.92 \pm 0.03$     | -               |
| мкмоль ХДНБ/мин              | $1.10 \pm 0.13^*$   | $1.10 \pm 0.06^*$  |   | $1.22 \pm 0.06^*$   | -               |
| нмоль СВФ/мин                | $8.51 \pm 0.41$     | $8.51 \pm 0.41$    |   | $15.77 \pm 1.23$    | -               |
|                              | $12.03 \pm 0.55^*$  | $10.70 \pm 0.77^*$ |   | $16.09 \pm 1.37$    | -               |
| Микросомальная ГТ,           | $73.47 \pm 8.01$    | $73.47 \pm 8.01$   |   | $96.79 \pm 5.63$    | -               |
| нмоль ХДНБ/мин               | $108.36 \pm 7.60^*$ | $97.99 \pm 7.19^*$ |   | $149.67 \pm 5.68^*$ | -               |

Примечание. Над чертой - контроль, под чертой - опыт; \* -  $p < 0.05$ .

Активизирующее действие диэтилНА на ферменты МСН печени установлено и у цыплят-бройлеров (с кормом, 0.05 - 0.20 % от массы корма, 6 - 12 дней). Содержание цитохромов Р-450 и  $v_5$ , скорость N-деметилования АП и р-гидроксилирования АН под его влиянием дозозависимо повышается (на 25 - 91 %).

В опытах *in vivo* диэтилНА (п/к, 40 и 80 мг/кг, 4 дня) значительно ускорял элиминацию у интактных крыс и, в большей степени, кроликов субстрата цитохрома Р-450 - АП. Константа скорости выведения и общий клиренс при этом повышались (на 94 и 114 %), а площадь под фармакокинетической кривой и период полувыведения АП - снижались (на 51 и 15 %) (см. табл. 5).

Ускорение диэтилНА элиминации АП из организма животных обусловлено, по-видимому, преимущественно активацией процессов его гидроксилирования в печени и увеличением экскреции метаболитов с мочой. Это предположение подтверждается увеличением в моче этих животных в первые 90 минут после введения АП (в/в, 20 мг/кг, однократно) содержания норАП, 4-гидроксиАП и суммы метаболитов АП. Повышенное содержание норАП обнаружено и в суточной моче (табл. 4).

Таблица 4. Содержание антипирина и его метаболитов (мкг/100 г массы тела в обработанной глюколазой моче контрольных и опытных (диэтилникотинамид, под кожу, 40 мг/кг, 4 дня) крыс, собранной за 1.5 и 24 часа после введения антипирина (20 мг/кг в виде 0.08 % раствора, в желудок, однократно) ( $M \pm m$ ;  $n = 8$ )

| Соединения         | 1.5 ч           |                              | 24 ч             |                             |
|--------------------|-----------------|------------------------------|------------------|-----------------------------|
|                    | Контроль        | Опыт                         | Контроль         | Опыт                        |
| I                  | 2               | 3                            | 4                | 5                           |
| Антипирин (АП)     | $7.2 \pm 2.2$   | $8.5 \pm 2.3$<br>(121.6)     | $75.6 \pm 7.1$   | $85.2 \pm 12.2$<br>(112.7)  |
| НорАП              | $5.8 \pm 0.9$   | $18.9 \pm 4.2$<br>(328.7)*   | $8.1 \pm 1.6$    | $22.1 \pm 3.9$<br>(273.1)*  |
| 4-гидроксиАП       | $67.6 \pm 10.4$ | $127.8 \pm 15.9$<br>(189.0)* | $247.3 \pm 20.9$ | $285.5 \pm 23.9$<br>(115.4) |
| 3-гидроксиметилАП  | $15.5 \pm 4.5$  | $13.6 \pm 1.4$<br>(87.7)     | $33.9 \pm 9.4$   | $35.6 \pm 10.0$<br>(105.0)  |
| 3-карбокси-метилАП | $6.4 \pm 3.5$   | $5.3 \pm 1.6$<br>(82.4)      | $130.8 \pm 18.2$ | $113.5 \pm 26.7$<br>(87.8)  |

Продолжение таблицы 4

|                        | 1          | 2                      | 3          | 4                     | 5 |
|------------------------|------------|------------------------|------------|-----------------------|---|
| Сумма мета-<br>болитов | 127.2±28.8 | 229.6±36.8<br>(180.5)* | 492.4±52.8 | 538.6±25.9<br>(109.4) |   |

Примечание. В скобках - изменение содержания антипирина и метаболитов в % в сравнении с контролем (100 %); \* -  $p < 0.05$ .

При оценке активности МСН печени по продолжительности наркотического действия субстрата цитохрома Р-450 - гексенала оказалось, что под влиянием диэтилНА (40 мг/кг, п/к, 4 дня) время сна животных сокращается с 28 до 20 минут ( $p < 0.05$ ). Поскольку гексенал вводили через 24 часа после последней инъекции диэтилНА, когда его содержание в тканях приближается к "следовым" концентрациям, то их антагонистические взаимоотношения на уровне центральной нервной системы, по-видимому, можно исключить. Конкуренция веществ за центры связывания на сывороточном альбумине нами исключается. Количество центров связывания гексенала и АНС и константы связывания его с белками сыворотки крови после введения крысам диэтилНА (п/к, 75 мг/кг, 7 дней) не изменяются. Эти данные свидетельствуют о том, что диэтилНА не влияет на соотношение в сыворотке крови свободного (фармакологически активный) и связанного с альбумином (фармакологически не активный) гексенала.

НА и, особенно, диэтилНА в условиях целого организма активизируют глюкуроконъюгирующую функцию печени. У здоровых крыс, которые получали в течение 5 дней п/к НА (100 мг/кг) и диэтилНА (75 мг/кг) в порциях мочи, собранной в течение 15 часов после последнего введения препаратов, содержание связанной (с эндогенными субстратами) глюкуроновой кислоты возрастает соответственно на 31 и 49 %. В аналогичных условиях опыта наблюдалось укорочение продолжительности сна мышей, вызываемого хлоралгидратом (субстрат УДФГТ) на 64 (НА) и 74 (диэтилНА) %.

Наряду с активацией МСН и УДФГТ, НА (п/к, 60 мг/кг, 4 дня) и, особенно, диэтилНА (п/к, 80 мг/кг, 4 дня) активизируют в условиях *in vivo* функцию и ГТ, о чём свидетельствует ускорение элиминации субстрата ГТ - СБФ.

В условиях снижения гидроксилирующей функции печени после Ч Г/Э (удаление 70 % массы печени), при гидразиновом жировом гепатозе (в/б, 0.56 г/кг, однократно), тетрахлорметановом гепатозе

гепатите (50 % масляный раствор  $\text{CCl}_4$ , однократно: крысам - в/ж, 5 мл/кг; кроликам - п/к, 4 мл/кг) диэтилНА (п/к, 75 мг/кг, 7, 9 и 13 дней - 4 Г/Э и п/к, 40 мг/кг, 2 раза в день, 1 - 10 дней) ускоряет восстановление активности МОС. Через 2 - 8 суток после 4 Г/Э сниженная (на 17 - 45 %) активность ферментов МОС печени нормализуется под влиянием диэтилНА. Аналогичным действием обладает НА и, особенно, диэтилНА у животных с тетрахлорметановым гепатозогепатитом.

Результаты опытов *in vitro* хорошо согласуются с данными, полученными в условиях целого организма. У 4 Г/Э крыс (через 2 и 4 сут), получавших гидразин (через 1, 2 и 3 сут) и тетрахлорметан (через 2, 3, 4 и 5 сут) обнаружено замедление элиминации АП соответ. твенно на 22, 68, 38, 35, 30, 58, 40, 38 и 16 % в сравнении с контрольными животными. Под влиянием НА элиминация АП ускоряется на 25 % (4 Г/Э, 8 сут); 21 и 22 % (гидразин, 2 и 3 сут); 24 и 24 % ( $\text{CCl}_4$ , 4 и 5 сут). ДиэтилНА оказывает более выраженное активизирующее действие на элиминацию АП. Содержание препарата в сыворотке крови под его влиянием снижается на 35, 36 и 32 % (4 Г/Э; 2, 4 и 8 сут); 35, 43 и 55 % (гидразин; 1, 2 и 3 сут); 42, 47 и 48 % ( $\text{CCl}_4$ ; 3, 4 и 5 сут).

Константа скорости элиминации и общий клиренс АП под влиянием НА у крыс с тетрахлорметановым гепатозогепатитом возрастают на 36 и 34 % в сравнении с нелечёнными животными, а площадь под фармакокинетической кривой и период полувыведения АП - снижаются (на 32 %); элиминация СБФ возрастает на 43 %. ДиэтилНА оказывал более выраженное, чем НА нормализующее действие на параметры фармакокинетики АП у крыс, получавших  $\text{CCl}_4$ . Константа скорости выведения и общий клиренс под его влиянием повышались (на 79 и 77 %), а площадь под фармакокинетической кривой и период полувыведения - снижались (на 40 и 33 %). Нормализующее действие диэтилНА на показатели фармакокинетики АП показано и у кроликов с тетрахлорметановым гепатозогепатитом и коррелировало с двукратным снижением в сыворотке крови возросшего уровня общего билирубина и активности АЛат (табл. 5).

Влияние никотинамида и диэтилникотинамида на активность монооксигеназной и глюкуроконъюгирующей систем здоровых людей и при патологии печени, сопровождающейся снижением функций этих систем

Таблица 5. Влияние диэтилникотинамида (под кожу, 80 мг/кг в течение 4-х - крысы и 3-х - кролики дней) на фармакокинетические характеристики антипирина контрольных животных и с поражением печени  $CCl_4$  ( $M \pm m$ ;  $n = 4$  на каждый срок исследования)

| Параметры фарма-<br>кокинетики анти-<br>пирина         | Крысы                                     |                                           | Кролики                                   |                                            |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                        | Контроль                                  | $CCl_4$ (4 сут)                           | Контроль                                  | $CCl_4$ (3 сут)                            |
|                                                        | ДиэтилНА                                  | $CCl_4$ + диэтилНА                        | ДиэтилНА                                  | $CCl_4$ + диэтилНА                         |
| Константа скорости<br>выведения, $mg/h$                | $0.57 \pm 0.04$<br>$0.99 \pm 0.03$ (174)* | $0.39 \pm 0.03$<br>$0.70 \pm 0.14$ (179)* | $0.18 \pm 0.01$<br>$0.36 \pm 0.05$ (194)* | $0.10 \pm 0.01$<br>$0.16 \pm 0.02$ (160)*  |
| Общий клиренс,<br>$l/h$                                | $0.53 \pm 0.05$<br>$0.75 \pm 0.06$ (141)* | $0.44 \pm 0.04$<br>$0.78 \pm 0.18$ (177)* | $0.22 \pm 0.01$<br>$0.47 \pm 0.05$ (214)* | $0.10 \pm 0.01$<br>$0.21 \pm 0.02$ (210)*  |
| Площадь под кривой,<br>$g \cdot min^{-1} \cdot l^{-1}$ | $5.77 \pm 0.65$<br>$4.11 \pm 0.33$ (71)*  | $6.91 \pm 0.69$<br>$4.18 \pm 0.70$ (60)*  | $13.61 \pm 0.69$<br>$6.71 \pm 0.68$ (49)* | $31.59 \pm 2.87$<br>$14.55 \pm 1.19$ (46)* |
| Период полувыведения, ч                                | $1.84 \pm 0.12$<br>$1.53 \pm 0.06$ (82)*  | $1.70 \pm 0.11$<br>$1.14 \pm 0.22$ (67)*  | $9.06 \pm 0.29$<br>$7.70 \pm 0.44$ (85)*  | $16.01 \pm 1.54$<br>$8.81 \pm 0.99$ (55)*  |

Примечание. Над чертой - без, под чертой - с введением диэтилникотинамида; \* -  $p < 0.05$ .  
В скобках - % к нелечённым животным, принятым за 100 %.

У здоровых людей, получавших НА (50 мг) и, особенно, диэтилНА (в виде кордиамина; 250 мг, внутрь, 3 раза в день, 8 дней) обнаружено ускорение элиминации АП из слюны. У лиц, получавших НА, площадь под фармакокинетической кривой снижается на 29 %; а диэтилНА - увеличивается константа скорости элиминации АП на 23 %, уменьшаются период полувыведения и площадь под фармакокинетической кривой (на 25 и 20 %).

За периоды 0-4 ч, 4-8 ч, 8-12 ч и 12-24 ч суммарное содержание выведенных метаболитов АП в моче здоровых людей, принимавших диэтилНА, повысилось в сравнении с контролем соответственно на 90, 109, 104 и 88 %, преимущественно за счёт 3-карбоксиметилАП и норАП. Уровень 3-карбоксиметилАП в моче возрастал в соответствующих порциях на 264, 289, 293 и 213 %. Экскреция норАП значительно (на 157 %) повышалась в первые 8 часов после введения АП (рис 1).

Содержание общего, неконъюгированного и конъюгированного билирубина в сыворотке крови здоровых людей под влиянием диэтилНА в этих условиях снижается соответственно на 38, 30 и 86 % в сравнении с исходным уровнем, что может свидетельствовать об увеличении скорости глюкуроконъюгации билирубина и его выделения из организма. При этом экскреция глюкуроновой кислоты в суточной моче людей, принимавших диэтилНА, увеличивалась на 25 %. При сопоставлении концентрации экскретируемых с мочой метаболитов АП и связанной глюкуроновой кислоты (глюкурониды) выявлена положительная корреляция.

У больных хроническим алкоголизмом с ингибированной гидроксилирующей функцией печени тетрамом, диэтилНА (30 капель кордиамина, 3 раза в день, 14 дней) нормализует скорость выведения АП.

По гипобилирубинемической эффективности у лиц с синдромом Жильберта-Мейленграхта диэтилНА превосходит эиксорин и фенобарбитал, а у больных вирусным гепатитом А усиливает нормализующее действие карсила как на глюкуроконъюгирующую, так и на гидроксилирующую функции печени (табл. 6).

Суммируя результаты проведенной работы можно заключить, что  $\alpha$ -токоферол у интактных крыс не оказывает существенного влияния на активность МСС, глюкуро- и глутатионконъюгирующих систем печени, но в значительной мере предупреждает ингибирование их

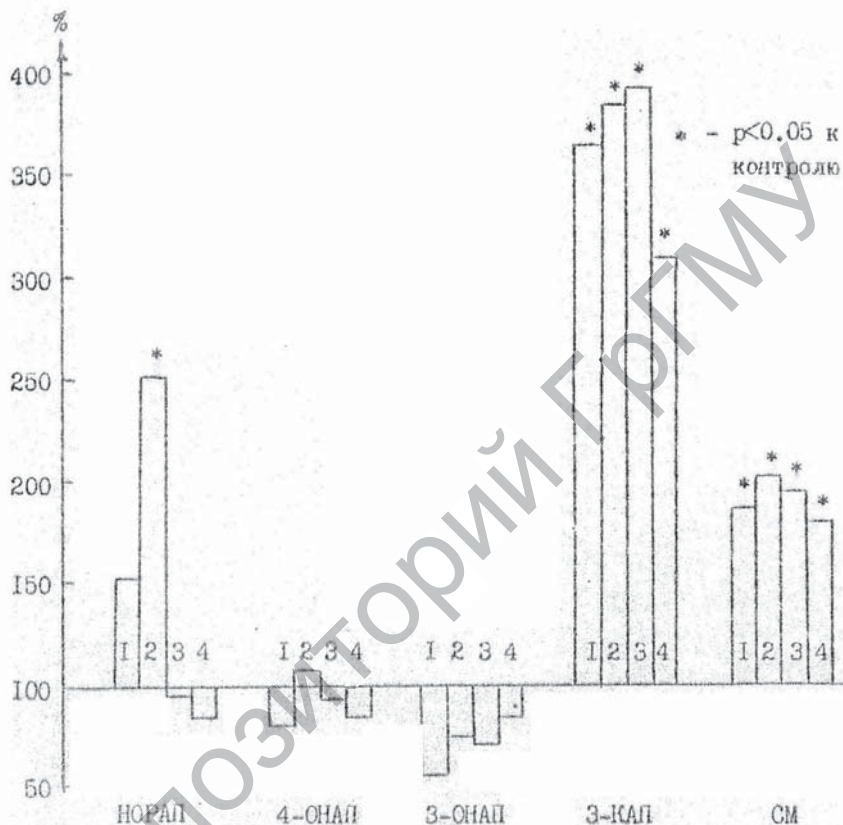


Рис. 1. Изменение содержания метаболитов антипирина (внутри, 10 мг/кг, однократно) в моче здоровых людей под влиянием диэтилникотинамида (внутри, 250 мг x 3, 8 дней) ( $n = 7$ ).

Обозначения. По оси ординат - содержание метаболитов антипирина (в % по отношению к контролю, принятому за 100 %); НОРАП - норантипирин, 4-ОНАП - 4-гидроксиантипирин, 3-ОНАП - 3-гидрокси-симетилантипирин, 3-КАП - 3-карбоксиметилантипирин, СМ - сумма метаболитов; 1 - период 0-4 ч, 2 - 4-8 ч, 3 - 8-12 ч, 4 - 12-24 ч.

Таблица 6. Параметры фармакокинетики антипирина (слюна), уровень билирубина и активность аланинаминотрансферазы (сыворотка крови) у больных вирусным гепатитом до и после лечения карсилом (I табл., 3 раза в день), отдельно, и в сочетании с диэтилникотинамидом (кардиамин; по 30 капель, 3 раза в день) в течение 8 дней ( $M \pm m$ )

| Показатели                                   | Здоровые<br>(n = 29) | Вирусный гепатит А (n = 27) |                          |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                                              |                      | До лечения                  | До лечения               |
|                                              |                      | После лечения               | После лечения            |
|                                              |                      | карсилом                    | карсилом + ди-<br>этилНА |
| Скорость выведе-<br>ния, мг/ч                | 59.60 $\pm$ 2.72     | 48.89 $\pm$ 5.46            | 45.51 $\pm$ 5.88         |
| Общий клиренс,<br>л/ч                        | 9.22 $\pm$ 1.66      | 65.68 $\pm$ 9.17            | 78.15 $\pm$ 6.78*        |
| Площадь под кри-<br>вой, г·ч·л <sup>-1</sup> | 0.14 $\pm$ 0.01      | 5.65 $\pm$ 0.47*            | 6.82 $\pm$ 0.92*         |
| Период полувыве-<br>дения, ч                 | 12.93 $\pm$ 0.68     | 7.39 $\pm$ 1.20             | 7.37 $\pm$ 0.85          |
| Билирубин (мкмоль/<br>л): общий,             | 14.12 $\pm$ 1.88     | 0.21 $\pm$ 0.03*            | 0.22 $\pm$ 0.03*         |
| неконъюгированный                            | 11.30 $\pm$ 1.41     | 0.18 $\pm$ 0.04             | 0.13 $\pm$ 0.02*         |
| Аланинаминотран-<br>сфераза, ммоль/ч/л       | 0.55 $\pm$ 0.10      | 15.79 $\pm$ 0.84*           | 17.48 $\pm$ 1.78*        |
|                                              |                      | 13.85 $\pm$ 1.13            | 9.82 $\pm$ 0.96*         |
|                                              |                      | 100.22 $\pm$ 7.20           | 99.32 $\pm$ 12.77*       |
|                                              |                      | 30.59 $\pm$ 4.33*           | 20.13 $\pm$ 2.99*        |
|                                              |                      | 71.66 $\pm$ 6.18*           | 69.36 $\pm$ 11.19*       |
|                                              |                      | 16.45 $\pm$ 3.25*           | 6.71 $\pm$ 1.93*         |
|                                              |                      | 5.61 $\pm$ 0.07*            | 5.05 $\pm$ 0.21*         |
|                                              |                      | 3.88 $\pm$ 0.37*            | 2.39 $\pm$ 0.33*         |

Примечание. Над чертой - до, под чертой - после лечения.

\* -  $p < 0.05$  к здоровым, § - к больным до лечения.

функции и активацию процессов ПОД при радиационном поражении. Фолиевая кислота у интактных животных, а также в восстановительном периоде после 4 Г/Э повышает активность МОС и процессов глюкуро-  
глутатионконъюгации в печени. При фолиеводефицитном состоянии (введение МТ), сопровождаемом снижением активности МОС, УДФГТ и ГТ, предварительное введение фолиевой кислоты оказывает нормализующее действие. НА и, в большей степени, диэтилНА оказывают активизирующее действие на МОС, глюкуро- и глутатионконъюгирующую системы печени. ДиэтилНА независимо от дозы (40 - 145 мг/кг), способа (п/к, в/ж, с кормом) и длительности (I - 45 дней повыша-

ет интенсивность процессов гидроксилирования, глюкуро- и глутатионконъюгации у мышей, крыс, цыплят-бройлеров и кроликов; в норме и при гепатопатологии. По активизирующему действию на МОС диэтилНА уступает, а на глюкуроконъюгирующую систему превосходит фенобарбитал. Нормализующее действие диэтилНА на функцию монооксигеназной и глюкуроконъюгирующей систем установлено и при их нарушениях у человека (ингибирование МОС при лечении тетрамом больных хроническим алкоголизмом, глюкуроконъюгирующей системы при синдроме Жильберта-Майленграхта, МОС и глюкуроконъюгирующей системы при вирусном гепатите).

Механизмы активизирующего действия исследуемых витаминов на монооксигеназную, глюкуро- и глутатионконъюгирующие системы изучены недостаточно. Поэтому можно лишь высказать некоторые предположения. По-видимому, механизм действия витаминов на эти системы отличается от действия типичных индукторов субстратного типа (например фенобарбитала и зиксорина). Об этом свидетельствует то, что активизирующее действие витаминов на исследуемые ферментные системы существенно не увеличивается с увеличением дозы и длительности их введения. Кроме этого, при совместном введении витаминов, в частности НА с индукторами типа фенобарбитала, индуцирующий эффект последних увеличивается.

Наиболее вероятным в механизме активизирующего действия витаминов на процессы гидроксилирования, глюкуро- и глутатионконъюгации является их влияние на внутриклеточные метаболические процессы, которые обеспечивают эти системы необходимыми кофакторами (рис. 2).

Положительное влияние НК, НА и, по-видимому, диэтилНА на процессы гидроксилирования и глюкуроконъюгации можно объяснить, прежде всего, активацией окислительно-восстановительных процессов, протекающих с участием НАДФН- и НАДН-зависимых ферментов. В частности, для реакций, катализируемых ферментами МС гидроксилирующего комплекса, источниками электронов являются НАДФН и НАДН. Для функции УДФ-глюкозодегидрогеназы, катализирующей синтез УДФ-глюкуроновой кислоты из УДФ-глюкозы, необходимым кофактором является НАД. Способность фолиевой кислоты увеличивать активность ферментов, возможно, обусловлена её участием в обмене аминокислот (серина, глицина, метионина и др.) (Е.Н. Степанова, 1974).

Поскольку функция исследуемых систем гидроксилирования и

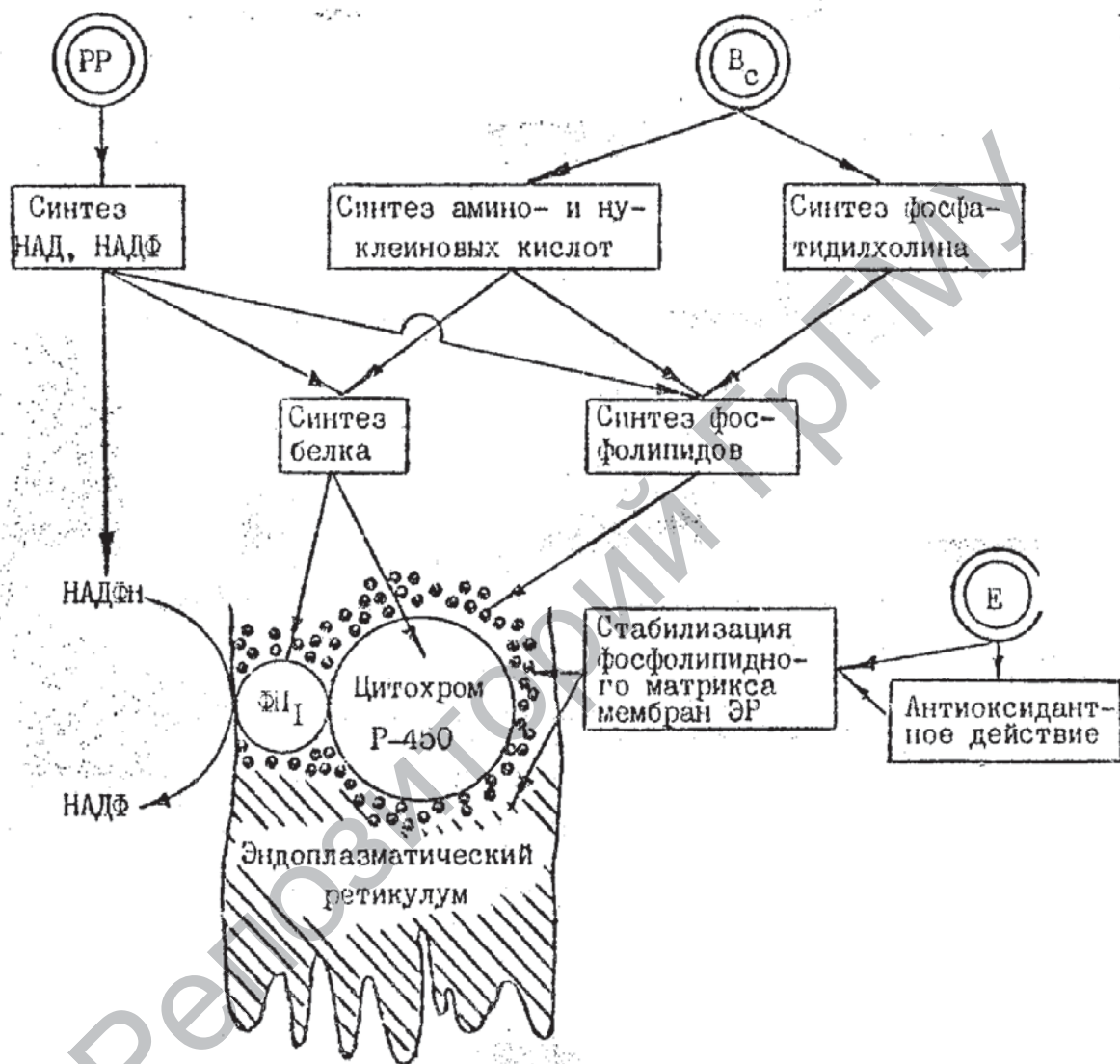


Рис. 2. Основные предполагаемые пути активации монооксигеназной системы витаминами PP, фолиевой кислотой (B<sub>c</sub>) и E.

Fl<sub>I</sub> - НАДФН-специфический флавопротеид; • - фосфолипиды эндоплазматического ретикулума, входящие в состав комплекса с компонентами монооксигеназной системы.

конъюгации зависит от фосфолипидного состава мембран ЭР гепатоцитов, то не исключено, что в механизме действия НК, НА, диэтил-НА, фолиевой кислоты и  $\alpha$ -токоферола на активность ферментов немаловажную роль играет их влияние на липидный компонент биомембран. Причастность витаминов РР, Е и фолиевой кислоты к обмену фосфолипидов, приводящая к увеличению их содержания в мембранах, обнаружена рядом авторов (К.М. Леутский, 1972; Д. Мецлер, 1980; Diplock, Lucy, 1973).

В основе защиты  $\alpha$ -токоферолом ферментных систем при  $\gamma$ -облучении, вероятно, лежат его мембраностабилизирующие и антиоксидантные свойства.

Полученные результаты позволяют сделать некоторые практические рекомендации. Целесообразно включение витаминов Е, фолиевой кислоты и РР в комплекс средств, направленных на предупреждение накопления чужеродных веществ в организме. Рекомендуется использование  $\alpha$ -токоферола, фолиевой кислоты, НА и диэтилНА для восстановления сниженной ксенобиотико-метаболической функции печени при  $\gamma$ -облучении, резекции печени, вирусных и токсических гепатитах. При проведении комбинированной фармакотерапии следует учитывать активизирующее действие витаминов Е, РР и фолиевой кислоты на биотрансформацию лекарств, являющихся субстратами цитохрома Р-450, УДФГТ и ГТ. При нарушении гидроксилирующей и билирубинконъюгирующей функции печени рекомендуется более широкое применение диэтилНА (кордиамин).

## ВЫВОДЫ

1.  $\alpha$ -Токоферол, не оказывая влияния на функцию монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем печени intact-ных крыс, предупреждает снижение их активности при радиационном поражении.

2. Фолиевая кислота повышает активность монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем печени у фолатдефицитных и intact-ных крыс и ускоряет восстановление их функции в процессе регенерации печени после частичной гепатэктомии.

3. Никотиновая кислота, никотинамид и, в большей степени, диэтилникотинамид активизируют функцию монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем печени intact-ных животных и ускоряют восстановление их активности в процессе регенерации пе-

чени после частичной гепатэктомии и при токсическом гепатозе-патите и жировой дистрофии печени.

4. Диэтилникотинамид умеренно активизирует функцию монооксигеназной и глюкуроконъюгирующей систем печени у здоровых лю-дей и ускоряет восстановление нарушенных их функций у лечённых тетурамом больных хроническим алкоголизмом, больных с синдромом Жильберта-Мейленграхта и вирусным гепатитом.

5. Поддержание  $\alpha$ -токоферолом функции монооксигеназной и глюкуроконъюгирующей систем эндоплазматического ретикулума пече-ни при радиационном поражении обусловлено, преимущественно, ан-тирадикальным действием; в механизме активизирующего действия фолиевой кислоты на функцию этих систем играет роль снижение соотношения холестерина/фосфолипиды в микросомах и активация УДФ-глюкозодегидрогеназы; никотинамида - фермент-субстратные отно-шения и антиоксидантные свойства; в активизирующем действии ди-этилникотинамида на эти системы, кроме того, имеет место проли-ферация эндоплазматического ретикулума и нормализация нарушенных в нём гидрофобных взаимодействий.

6. Результаты работы дают основание рекомендовать: применение никотинамида лицам, соприкасающимся с ядами - субстратами монооксигеназной, глюкуро- и глутатионконъюгирующей систем (про-изводные анилина и фенола, альдегиды, арилуглеводороды и др.) для ускорения обезвреживания и предупреждения накопления их в организме; диэтилникотинамида - для ускорения восстановления этих систем, сниженных лекарствами (тетурам и др.), при остром поражении печени  $\text{CCl}_4$ , гидразином и вирусных гепатитах; а фоли-евую кислоту - в период регенерации печёночной ткани после час-тичной гепатэктомии;  $\alpha$ -токоферола - для предупреждения снижения функции этих систем при радиационном поражении.

#### СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лукиенко П.И., Бушма М.И. Влияние никотиновой кислоты и никотинамида на активность ферментов НАДФН- и НАДН-зависимых ре-докс-цепей эндоплазматического ретикулума печени крыс. // Фарма-кол. и токсикология. - 1982. - № 2. - С. 78 - 81.

2. Бушма М.И., Лукиенко П.И. Влияние кордиамина на актив-ность ферментов электронно-транспортных цепей цитоплазматичес-кой сети печени крыс. // Фармакол. и токсикология. - 1982. - № 5.

- С. 80 - 83.

3. Бушма М.И., Лукиенко П.И. Клиническое значение индукции и репрессии ферментов лекарственного метаболизма. // Клин. мед. - 1982. - № 5. - С. 16 - 21.

4. Лукиенко П.И., Бушма М.И., Никитин В.С. Изменение гидроксиглизирующей функции и структуры эндоплазматического ретикулула печени крыс под влиянием длительного введения кордиамина. // Фармакол. и токсикология. - 1983. - № 6. - С. 74 - 78.

5. Бушма М.И., Индушка Г.И., Фустаченка Б.П. Активність ферментів мікрсомальної акилізації при уведенні діетилнікотинаміду. // Весці АН ЕССР, сер. біол. наук. - 1984. - № 1. - С. 77 - 79.

6. Бушма М.И., Лукиенко П.И. Сравнительное изучение действия длительного введения никотиновой кислоты, никотинамида и диэтилникотинамида (кордиамина) на монооксигеназную систему печени крыс. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1984. - Т. 97, № 3. - С. 297 - 299.

7. Бушма М.И., Лукиенко П.И. Взаимодействие *in vitro* никотинамида и диэтилникотинамида (кордиамина) с ферментами гидроксиглизирующей системы микросом печени крыс. // Фармакол. и токсикология. - 1985. - № 2. - С. 97 - 100.

8. Лукиенко П.И., Сущко Л.И., Бушма М.И., Абакумов Г.З., Воронцов Р.Г. Изменение цитохром-Р-450-зависимой гидроксиглизирующей функции печени крыс после введения витаминов В<sub>1</sub>, РР, В<sub>12</sub>, К<sub>3</sub> и Е. // Экспериментальная гепатология. Рига: Зинатне, 1985. - С. 103 - 108.

9. Bushma M.I., Lukienko P.I., Nikitin V.S. Induction of cytochrome P-450 by diethylamide of nicotinic acid. // Cytochrome P-450. Biochemistry, Biophysics and Induction. /Vereckey L., Magyar K. eds - Budapest: Akademiai Kiado, 1985. - P. 295 - 298.

10. Лукиенко П.И., Бушма М.И., Легонькова Л.Ф., Абакумов Г.З. Влияние фолиевой кислоты и метотрексата на функцию гидроксиглизирующей системы, содержание холестерина и фосфолипидов в микросомах печени крыс. // Фармакол. и токсикология. - 1985. - № 6. - С. 295 - 298.

11. Lukienko P.I., Bushma M.I., Sushko L.I. Role of vitamins in biotransformation of xenobiotics. // Arch. Toxicol. - 1985. - Vol. 8, Suppl. - P. 379.

12. Bushma M.I., Lagonkova L.F., Lukienko P.I. Drugmetabolizing enzyme systems of the endoplasmic reticulum in the dynamics of liver regeneration. // Drug metabolizing enzyme systems: Symp. - Sofia, 1986. - P. 39.

13. Бушма М.І., Леганькова Л.Ф., Лукиєнка П.І. Дзеянне метатраксату на актыўнасць ферментаў біятрансфармацыі ксенабіётыкаў нармальнай і рэгенеруючай печані пацукоў. // Весці АН БССР, сер. біял. навук. - 1986. - № 3. - С. 73 - 75.

14. Лукиенко П.И., Бушма М.И. Биологическая роль монооксигеназ и пути управления их активностью. // Вопр. мед. химии. - 1986. - Т. 32, № 5. - С. 14 - 20.

15. Бушма М.И., Легонькова Л.Ф., Лукиенко П.И. Влияние фолиевой кислоты на активность монооксигеназной системы, УДФ-глюкуронил- и глутатион-S-трансфераз нормальной и регенерирующей печени крыс. // Вопр. мед. химии. - 1987. - Т. 33, № 4. - С. 93 - 95.

16. Бушма М.И., Легонькова Л.Ф., Лукиенко П.И. Изучение активности монооксигеназной системы, УДФ-глюкуронилтрансферазы и глутатион-S-трансферазы регенерирующей печени крыс. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1987. - № 5. - С. 638 - 639.

17. Легонькова Л.Ф., Лукиенко П.И., Бушма М.И. Влияние никотиновой кислоты, никотиамида и его комбинации с зиксорином и фенobarбиталом на активность УДФ-глюкуронилтрансферазы эндоплазматического ретикулума печени крыс. // Фармакол. и токсикология. - 1988. - № 1. - С. 59 - 60.

18. Абакумов Г.З., Бушма М.И., Лукиенко П.И., Легонькова Л.Ф., Шуринов А.С. Влияние никотиамида на процессы перекисного окисления липидов. // Вопр. мед. химии. - 1988. - Т. 34, № 1. - С. 39 - 41.

19. Леганькова Л.Ф., Лукиєнка П.І., Бушма М.І. Уплыў нікацінаміду, фенабарбіталу, зіксарыну на актыўнасць глутатыён-S-трансферазы печані пацукоў. // Весці АН БССР, сер. біял. навук. - 1988. - № 3. - С. 80 - 82.

20. Бушма М.И. Действие  $\alpha$ -токоферола на ферменты электрон-транспортных цепей микросом печени облучённых крыс. // Радиобиология. - 1988. - Т. 28, № 3. - С. 426 - 429.

21. Bushma M.I., Lagonkova L.F., Zavodnik L.B., Tsyrkunov V.K. Increase in activities of the hydroxylating, glucuronyl

and glutathion-conjugating systems in the liver endoplasmic reticulum following repeated nicotinic acid diethylamide administration. // Cellular Pathology and Pharmacology. Abstr. of Lectures Intern. Conf. - Budapest, 1988. - P. 85.

22. Цыркунов В.М., Бушма М.И., Гарелик П.В., Новицкий Г.К., Заводник Л.Б., Легонькова Л.Ф., Абакумов Г.З., Мороз А.Р. Фармакокинетика антипирина при вирусном и алкогольном поражении печени. // Клин. мед. - 1989. - № 2. - С. 87 - 89.

23. Заводник Л.Б., Лукиенко П.И., Бушма М.И. Оценка моно-оксигеназной функции печени по кинетике антипирина и его метаболитов в жидких средах организма. // Фармакол. и токсикология. - 1989. - Т. 52, № 3. - С. 95 - 101.

24. Васильев В.С., Цыркунов В.М., Боруцкий М.И., Бушма М.И., Абакумов Г.З., Заводник Л.Б. Эффективность фенобарбитала, зиксорина и кордиамина в лечении неконъюгированной гипербилирубинемии. // Клин. мед. - 1989. - № 4. - С. 52 - 54.

25. Бушма М.И., Заводник Л.Б., Лукиенко П.И. К вопросу о влиянии диэтиламида никотиновой кислоты (кордиамина) на гидроксилирующую функцию печени. // Фармакол. и токсикология. - 1989. - Т. 52, № 4. - С. 56 - 59.

26. Бушма М.И., Лукиенко П.И. Роль витаминов В<sub>6</sub>, РР, К<sub>3</sub> и Е в биотрансформации анилина в эндоплазматической сети печени. // Вопросы медицинской экологии и проблемы улучшения здоровья населения Забайкалья и КНДР: Тез. докл. науч.-практ. конф. - Чита, 1989. - С. 120.

27. Bushma M.I., Zavadnik L.B., Tsyrkunov V.M. Effect of nikethamide on hydroxylating and glucuronyl-conjugating function of the liver in humans. // European J. Clin. Pharmacol. - 1989. - Vol. 36, Suppl. - P. A.133.

28. Lukienko P.I., Bushma M.I., Legonkova L.F. Disturbance in oxidation and conjugation of xenobiotics in rat liver after  $\gamma$ -irradiation and protective effect of L-tocopherol acetate. // 19th Meet. of the Federat. of Europ. Biochem. Soc.: Abstr. Book. - Rome, 1989. - P. FR 241.

29. Легонькова Л.Ф., Лукиенко П.И., Бушма М.И. Влияние фолиевой кислоты и метотрексата на активность глюкуронил- и глутатионконъюгирующих систем печени крыс. // Фармакол. и токсикология. - 1989. - № 5. - С. 47 - 50.

30. Legonkova L.F., Lukienko P.I., Bushma M.I. Comparative studies on nicotinamide and diethylamide of nicotinic acid effects on the liver monooxygenase, glucuronosyl- and glutathione-conjugating systems. // Drug metabolizing enzyme systems. Varna, 1989. - P. 62.

31. Легонькова Л.Ф., Лукиенко П.И., Бушма М.И. Влияние никотиновой кислоты и никотинамида на активность УДФ-глюкуронил- и глутатион-S-трансфераз печени крыс. // Вопр. мед. химии. - 1989. - № 6. - С. 143.

32. Заводник Л.Б., Бухмет М.И., Бушма М.И., Нейёлов Л.И. Модифицированный высокоэффективный жидкостно-хроматографический метод определения в моче метаболитов антипирина. // Хим.-Фарм. ж. - 1989. - № II. - С. 1408.

33. Lukienko P.I., Bushma M.I., Legonkova L.F., Zavodnik L.B. Diethylamide of nicotinic acid activation of rat liver enzymes participating in hydroxylation and conjugation of xenobiotics. // Intern. Congr. of Toxicol.: Abstr. Brighton, 1989. - P. 53.

34. Бушма М.И., Лукиенко П.И., Овчинников В.А., Бережнов И.П. Коррекция  $\alpha$ -токоферолом нарушения гидроксилирующей функции микросом печени крыс при  $\gamma$ -облучении. // Фармакол. и токсикология. - 1990. - Т. 53, № 1. - С. 86.

35. Заводник Л.Б., Цыркунов В.М., Бушма М.И., Лукиенко П.И., Легонькова Л.Ф. Влияние диэтилникотинамида (кордиамина) на активность гидроксилирующей и глюкуронилконъюгирующей систем у людей. // Фармакол. и токсикология. - 1990. - № 2. - С. 50 - 52.

36. Легонькова Л.Ф., Абакумов Г.З., Бушма М.И., Лукиенко П.И. Изменение активности УДФ-глюкуронозил-, глутатион-S-трансфераз и перекисного окисления липидов микросом печени крыс при  $\gamma$ -облучении и защитное действие  $\alpha$ -токоферола. // Вопр. мед. химии. - 1990. - Т. 36, № 3. - С. 26 - 28.

37. Абакумов Г.З., Легонькова Л.Ф., Заводник Л.Б., Бушма М.И., Лукиенко П.И. О роли диэтилникотинамида (кордиамина) в регуляции перекисного окисления липидов. // Вестн АН БССР, сер. биол. наук. - 1990. - № 5. - С. 107 - 109.

38. Легонькова Л.Ф., Бушма М.И., Лукиенко П.И. Сравнительное изучение влияния никотинамида и диэтилникотинамида на монооксигеназную, глюкуронил- и глутатионконъюгирующую системы печени. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1990. - № 12. -

- C. 633 - 635.

39. Bushma M.I., Legonkova L.F., Zavodnik L.B., Lukienko P.I., Kryukov V.S., Tsyркunov V.M., Krivtsov V.I., Polunina S.V., Ulyanova I.V. Nikethamide activation of xenobiotic biotransformation enzyme systems in animals and humans. // Drug Metabolizing Enzymes: Genetics, Regulation and Toxicology / Ingelman-Sundberg M., Gustafsson J.A., Orrenius. eds. - Stockholm: Projektgrupp AB, 1990. - P. 121.

40. Tsyркunov V.M., Bourlyko I.G., Zavodnik L.B., Bushma M.I., Abakumov G.Z. Correction of liver hydroxylating dysfunction in disulfiram-treated alcoholic patients by cordiamine administration. // Ibid. - P. 202.