

УДК 591.147.1+591.471.36]:613.29

*В.Н. Морозов, В.И. Лузин*

*ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»*

**ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ МЕКСИДОЛА  
НА ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ  
БЕЛЫХ КРЫС В ПЕРИОД РЕАДАПТАЦИИ  
ПОСЛЕ 60-ДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ**

Эксперимент выполнен на 245 половозрелых крысах-самцах. Показано, что внутримышечное введение 5%-ного раствора мексидола из расчета 50 мг/кг массы тела на фоне ежедневного внутривенного введения на протяжении 60 дней пробензоата натрия в дозе 500 и 1000 мг/кг массы тела по сравнению с группой, которой в аналогичных условиях внутримышечно вводили 0,9%-ный изотонический раствор натрия хлорида, сопровождается сглаживанием изменений органомерических параметров надпочечных желез у половозрелых крыс в период реадaptации. Установлено, что выраженность и продолжительность корректирующего влияния введения мексидола зависит от дозы вводимой пищевой добавки.

**Ключевые слова:** крысы, органомерические параметры, введение мексидола, пищевые добавки.

Консерванты относятся к наиболее используемой группе пищевых добавок [1]. Одним из их представителей является бензоат натрия, который применяется в пищевой промышленности при производстве безалкогольных и алкогольных напитков, мясных и рыбных продуктов, кетчупов, майонеза, соусов и др. [1].

Бензоат натрия находит применение в медицине для лечения шизофрении у пациентов психоневрологического профиля и печеночной энцефалопатии различного генеза [2]. Однако рядом зарубежных исследователей в клинических и анатомо-экспериментальных исследованиях выявлен ряд неблагоприятных изменений в строении внутренних органов и функциональных пробах печени и почек [3–5] при его применении.

Ранее было установлено, что ежедневное введение в течение 60 дней бензоата в дозировках 500 и 1000 мг/кг массы тела в период реадaptации сопровождается уменьшением линейных размеров надпочечных желез половозрелых крыс, их абсолютной массы, объема и увеличением плотности.

Целью данного исследования явилось установление возможности фармакологической коррекции указанных изменений путем парен-

терального введения препарата с антиоксидантным действием – мексидола.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 245 белых беспородных половозрелых крысах-самцах репродуктивного периода онтогенеза с исходной массой тела 200–210 г. Животных разделили на 7 групп по 35 особей в каждой: 1-ю группу составили контрольные животные, которым ежедневно в течение 60 дней при помощи желудочного зонда вводили 1 мл 0,9%-ного изотонического раствора натрия хлорида; 2-ю и 3-ю группы – крысы, которым ежедневно в течение 60 дней с помощью желудочного зонда вводили 1 мл раствора бензоата натрия в дозе 500 и 1000 мг/кг массы тела соответственно (бензоат натрия, производитель Eastman Chemical B.V., Нидерланды, расфасовано на КП КОР «Фармацевтическая фабрика», г. Киев, по заказу АТ «Эксимед»); 4-ю и 5-ю группы – крысы, которым ежедневно в течение 60 дней с помощью желудочного зонда вводили 1 мл раствора бензоата натрия в дозе 500 и 1000 мг/кг массы тела соответственно и внутримышечно 1 мл 0,9%-ного изотонического раствора натрия хлорида (контрольная группа к 6-й и 7-й группам); 6-ю и 7-ю группы – крысы, которым ежедневно в течение 60 дней

© В.Н. Морозов, В.И. Лузин, 2014

при помощи желудочного зонда вводили 1 мл раствора бензоата натрия в дозе 500 и 1000 мг/кг массы тела соответственно и внутримышечно 1 мл 5%-ного ампулярного раствора мексидола из расчета 50 мг/кг массы тела ежедневно во второй половине дня (с 14 до 15 часов), производитель ООО Медицинский центр «Эллара», РФ, по лицензионному соглашению и на заказ ООО «Научно-производственная компания «Фармасофт», г. Москва, регистр. свид. № UA/1348/02/01, утверждено приказом МЗ Украины от 15.02.2010 г. № 107). Сроки периода реадaptации составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток. Указанные сроки соответствуют основным стадиям репаративной регенерации [6], и их выбор обусловлен тем, что в дальнейшем планируется изучение морфо-функциональных особенностей эндокринных желез в зависимости от срока после нанесения сквозного дырчатого дефекта в большеберцовых костях.

Бензоат натрия внутривентриально вводили в первой половине дня (с 7.00 до 8.00). Учитывая положительную динамику роста крыс, в конце каждой недели 60-дневного срока вводимую дозу корректировали.

Содержание и манипуляции над лабораторными крысами проводились в соответствии с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [7] и Законом Украины от 21.02.2006 г. № 3477-IV «О защите животных от жестокого обращения».

Животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом, выделяли надпочечные железы и штангенциркулем ШЦ-1 с точностью до 0,1 мм измеряли их органомерметрические параметры (длину, ширину и толщину правой и левой желез), а также их абсолютную массу при помощи торсионных весов WT-1000 с точностью до 1 мг. Также вычисляли объем правой и левой надпочечных желез по формуле  $V=3,14 \cdot \text{длина} \cdot \text{ширина} \cdot \text{толщина} / 6$  и их плотность по формуле  $P = \text{масса желез} / \text{объем желез}$ .

Полученные цифровые данные статистически обработали. Достоверными считали отличия с уровнем значимости  $p < 0,05$  [8].

**Результаты и их обсуждение.** Сравнение результатов 6-й и 7-й групп проводили пошагово: в первую очередь с аналогичными по-

казателями 1-й группы, а затем 4-й и 5-й групп соответственно.

У половозрелых крыс 6-й группы корректирующее влияние мексидола регистрировали с 3-х суток периода реадaptации и ко 2-м суткам изучаемые органомерметрические показатели надпочечных желез приближались к таковым в 1-й группе. Так, абсолютная масса правой и левой надпочечных желез в 6-й группе была меньше, чем в 1-й группе, на 3-и сутки периода реадaptации на 7,27 и 12,16 %, длина правой железы – на 9,80 %, ширина правой и левой желез – на 9,44 и 12,65 %, а толщина правой и левой желез – на 9,48 и 13,18 % соответственно. При этом объем правой надпочечной железы уменьшался на 3-и сутки на 26,16 %, левой – с 3-х по 10-е сутки периода реадaptации на 27,78 и 10,65 %. Плотность правой и левой надпочечных желез была больше аналогичных показателей 1-й группы только на 3-и сутки на 26,26 и 22,97 % соответственно (здесь и далее все приведенные данные являются достоверными с уровнем значимости  $p < 0,05$ ).

При сравнении показателей 6-й группы с аналогичными показателями 4-й группы установлено, что абсолютная масса правой надпочечной железы первых была больше с 3-х по 24-е сутки периода реадaptации соответственно на 12,15; 12,60; 10,04 и 7,75 %, левой – с 15-х по 24-е сутки на 7,93 и 8,60 %; длина правой и левой желез – с 3-х по 24-е сутки на 8,31; 12,86; 10,99 и 10,02 % и на 14,90; 12,55; 9,12 и 8,47 %, ширина правой железы – с 3-х по 24-е сутки на 8,39; 9,92; 8,71 и 8,19 %, левой – с 10-х по 15-е сутки на 9,73 и 8,71 %; толщина правой железы – с 3-х по 24-е сутки на 10,55; 15,04; 10,80 и 8,46 %, а левой – на 10-е и 24-е сутки на 8,77 и 7,04 %.

Объем правой и левой надпочечных желез был больше показателей 4-й группы с 3-х по 45-е сутки периода реадaptации соответственно на 29,70; 42,05; 33,65; 29,19 и 18,87 % и на 25,30; 34,17; 26,60; 24,79 и 14,46 %.

Плотность правой надпочечной желез, напротив, была меньше показателей 4-й группы с 3-х по 45-е сутки периода реадaptации на 13,53; 21,24; 17,60; 16,76 и 10,38 %, а левой с 3-х по 24-е сутки на 16,54; 21,70; 14,48 и 12,97 %.

У половозрелых животных 7-й группы корректирующее влияние мексидола проявлялось только к 10-м суткам периода реадaptации,

а значения органомерических параметров в данной группе приближались к аналогичным значениям в 1-й группе лишь к 45-м суткам.

При сравнении полученных результатов 7-й группы с показателями 1-й группы установлено, что абсолютная масса правой и левой надпочечных желез первых была меньше с 3-х по 10-е сутки периода реадaptации на 17,39; 12,56 и на 17,19; 10,75 %, длина правой железы на 3-и сутки на 16,59 %, левой – с 3-х по 10-е сутки на 17,57 и 11,88 %; ширина правой и левой желез с 3-х по 10-е сутки на 20,77; 11,84 % и на 16,82; 9,77 %; толщина правой железы на 3-и сутки на 17,92 %, а левой – с 3-х по 10-е сутки на 16,49 и 11,70 %.

Объем правой надпочечной железы был меньше, чем в 1-й группе, с 3-х по 10-е сутки периода реадaptации на 45,85 и 19,88 %, левой – на 3-и, 10-е, 24-е сутки на 42,65; 30,01 и 12,37 %.

Плотность правой надпочечной железы увеличивалась по сравнению с показателями 1-й группы на 3-и сутки периода реадaptации на 53,22 %, а левой – на 3-и, 10-е и 24-е сутки на 45,42; 27,62 и 11,43 %.

Сравнение полученных результатов с параметрами 5-й группы показало, что абсолютная масса правой надпочечной железы первых была больше на 10-е и 24-е сутки периода реадaptации на 6,24 и 7,49 %, левой железы с 10-х по 24-е сутки на 6,99; 7,41 и 6,52 %, длина правой железы с 10-х по 24-е сутки на 13,34; 10,51 и 7,88 %; левой – с 10-х по 15-е сутки на 7,20 и 9,26 %; ширина правой железы с 10-х по 24-е сутки на 7,37; 8,80 и 9,35 %, левой – с 10-х по 15-е сутки на 7,29 и 8,17 %, а толщина правой железы с 10-х по 24-е сутки на 15,33; 8,81 и 6,87 %.

Объем правой надпочечной железы был больше показателей 5-й группы с 10-х по 24-е сутки периода реадaptации на 40,25; 31,31 и 26,07 %; левой – с 10-х по 45-е сутки на 21,01; 25,63; 12,55 и 10,16 %; плотность

правой надпочечной железы, напротив, уменьшалась с 10-х по 24-е сутки на 24,57; 18,63 и 14,57 %, а левой – с 10-х по 15-е сутки на 13,12 и 14,98 %.

Полученные результаты можно объяснить следующим образом.

Известно, что бензоат натрия при пероральном введении в тонкой кишке вступает в химическую реакцию с аскорбиновой кислотой и образует ароматический углеводород бензол [9]. Последний вызывает прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что приводит к нарушению синтеза АТФ в клетках организма, в том числе и в адренокортикоцитах коркового вещества и хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечных желез [9]. По данным литературы, мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, активацией их энергосинтезирующей функции [10]. Также мексидол обладает антиоксидантным, мембранопротекторным, стресс-протекторным действием, что позволяет уменьшить повреждающее действие химического стрессора, которым в данном случае выступает бензоат натрия.

### Выводы

Внутримышечное введение 5%-ного раствора мексидола из расчета 50 мг/кг массы тела на фоне ежедневного внутрижелудочного введения на протяжении 60 дней пробензоата натрия в дозе 500 и 1000 мг/кг массы тела по сравнению с группой, которой в аналогичных условиях внутримышечно вводили 0,9%-ный изотонический раствор натрия хлорида, сопровождается сглаживанием изменений органомерических параметров надпочечных желез у половозрелых крыс в период реадaptации. Выраженность и продолжительность корректирующего влияния введения мексидола зависит от дозы вводимой пищевой добавки.

### Литература

1. Сарафанова Л.А. Пищевые добавки: Энциклопедия / Л.А. Сарафанова. – СПб.: ГИОРД, 2004. – 808 с.
2. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor / H.Y. Lane, C.H. Lin, M.F. Green [et al.] // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70 (12). – P. 1267–1275.
3. Concise International Chemical Assessment Document 26. Benzoic acid and sodium benzoate / A. Wibbertmann, J. Kielhorn, G. Koennecker [et al.]. – Geneva: World Health Organization, 2010. – 48 p.

4. In vivo effects of sodium benzoate on plasma aspartate amino transferase and alkaline phosphatase of wistar albino rats / Ibekwe, E. Sixtus, Uwakwe [et al.] // Scientific Research and Essay. – 2007. – Vol. 2 (1). – P. 010–012.
5. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial / E. Nettis, M.C. Colanardi, A. Ferrannini [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2004. – Vol. 151(4). – P. 898–902.
6. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 76–84.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
9. Production of Benzene from Ascorbic Acid and Sodium Benzoate. A White Paper Produced by AIB International. – Manhattan, Kansas, 2006. – 4 p.
10. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрпсихотропные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Фарматека. – 2009. – № 6. – С. 28–31.

***В.Н. Морозов, В.І. Лузін***

**ВПЛИВ ВВЕДЕННЯ МЕКСИДОЛУ НА ОРГАНОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ БЛИХ ЩУРІВ У ПЕРІОД РЕАДАПТАЦІЇ ПІСЛЯ 60-ДЕННОГО ВВЕДЕННЯ БЕНЗОАТУ НАТРІЮ**

Експеримент виконано на 245 статевозрілих щурах-самцях. Показано, що внутрішньом'язове введення 5%-вого розчину мексидолу з розрахунку 50 мг/кг маси тіла на тлі щоденного внутрішньо-шлункового введення протягом 60 днів пробензоату натрію в дозі 500 і 1000 мг/кг маси тіла в порівнянні з групою, якій в аналогічних умовах внутрішньом'язово вводили 0,9%-вий ізотонічний розчин натрію хлориду, супроводжується згладжуванням змін органоетричних параметрів надниркових залоз у статевозрілих щурів у період реадaptaції. Встановлено, що вираженість і тривалість коригуючого впливу введення мексидолу залежить від дози харчової добавки, що вводиться.

***Ключові слова:*** щури, органоетричні параметри, введення мексидолу, харчові добавки.

***V.N. Morozov, V.I. Luzin***

**INFLUENCE OF INTRODUCTION OF MEKSIDOL ON ORGANOMETRIC PARAMETERS OF SUPRARENAL GLANDS OF WHITE RATS IN A PERIOD READAPTACION AFTER 60-DAYS INTRODUCTION OF BENZOAT NATRIUM**

An experiment is executed on 245 pubertat rats-males. It is rotined that intramuscular introduction of 5 % solution of Meksidol from a calculation 50 mg/kg the masses of body on a background daily intragastric introduction during 60 days of probenzoat natrium in a dose 500 and 1000 mg/kg the masses of body as compared to a group which in analogical terms 0,9 % was intramuscular entered isotonic soluble-natrium chloride, accompanied smoothing of changes of organometric parameters of organometric glands for pubertat in the period of readaptacion. It is set that expressed and duration of corrigating what depends influence of introduction of Meksidol depended on the dose of food addition.

***Key words:*** rats, organometric parameters, introduction of Mexidol, nutritional additions.

*Поступила 11.04.14*