

**ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ  
ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ  
С ПОМОЩЬЮ АГОНИСТА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ  
ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ C7070**

© А.П. Довгань<sup>1</sup>, С.Н. Поветкин<sup>2</sup>, Г.А. Батищева<sup>3</sup>, А.А. Должиков<sup>1</sup>,  
М.В. Покровский<sup>1</sup>, Ж.С. Урожевская<sup>1</sup>

Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет,  
г. Белгород, Россия (1)

Курский государственный медицинский университет,  
г. Курск, Россия (2)

Воронежский государственный медицинский  
университет им. Н.Н. Бурденко,  
г. Воронеж, Россия (3)

Как при сахарном диабете, так и при метаболическом синдроме в виде коморбидного состояния развивается жировая дистрофия печени, переходящая далее в некроз печени. В статье предложены варианты фармакологической коррекции ишемии-реперфузии печени агонистами имидазолиновых рецепторов. **Материалы и методы.** Эксперимент проводился на 70 крысах обоего пола, разделённых на 7 групп (n=10): интактная группа; ложнооперированные животные (вскрытие брюшной стенки без лигирования печёночных сосудов); группа ишемии / реперфузии без коррекции препаратами; животные, подвергшиеся ишемии / реперфузии печени + метформин (50 мг/кг); животные, подвергшиеся ишемии / реперфузии печени + моксонидин (1 мкг/кг); животные, подвергшиеся ишемии / реперфузии печени + C7070 (10 мг/кг). Для оценки использовали коэффициенты, исчисляемые из уровня печеночных трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), – а также морфометрических отношений площади некроза и глубокой ишемии печени по данным гистологического исследования. **Результаты.** Агонист периферических имидазолиновых рецепторов C7070 в значительно большей степени снижает ишемически-реперфузионные поражения печени, в сравнении с препаратами моксонидин и метформин. Гепатопротекторный эффект C7070 снимался предварительным введением блокатора периферических имидазолиновых рецепторов. Коэффициенты АЛТ/АСТ для C7070, моксонидина и метформина составили соответственно 72,8/62,13; 44,99/34,20 и 36,88/21,02. Коэффициенты морфологической гепатопротекторной активности препаратов составили:



C7070 – 82,61, моксонидин – 72,33, метформин – 38,96. **Вывод.** Агонисты имидазолиновых рецепторов достоверно и значимо снижают функциональные и морфологические проявления ишемии / реперфузии печени.

**Ключевые слова:** ишемия печени, реперфузия печени, сахарный диабет, C7070, моксонидин, метформин, агонисты имидазолиновых рецепторов.

## POSSIBLE WAYS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ISCHEMIC LIVER DAMAGES USING AGONIST OF PERIPHERAL IMIDAZOLINE RECEPTORS C7070

A.P. Dovgan<sup>1</sup>, S.V. Povetkin<sup>2</sup>, G.A. Batishcheva<sup>3</sup>, A.A. Dolzhikov<sup>1</sup>,  
M.V. Pokrovsky<sup>1</sup>, Z.S. Urozhevskaya<sup>1</sup>

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia (1)

Kursk State Medical University, Kursk, Russia (2)

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,  
Voronezh, Russia (3)

A comorbid condition both in diabetes mellitus and in metabolic syndrome is fatty dystrophy of the liver that further progresses to hepatic necrosis. In the article variants of pharmacological correction of ischemia-reperfusion of the liver with agonists of imidazoline receptor are proposed. **Materials and Methods.** The experiment was conducted on 70 rats of both sexes divided into 7 groups (n=10): intact group; pseudo-operated animals (incision of the abdominal wall without ligation of hepatic vessels); animals subject to ischemia/reperfusion without drug correction; animals subject to ischemia/reperfusion of the liver + metformin (50 mg/kg); animals subject to ischemia/reperfusion of the liver + moxonidine (1 µg/kg); animals subject to ischemia/reperfusion of the liver+C7070 (10 mg/kg). For evaluation coefficients were used calculated from the level of hepatic transaminases: alaninaminotransferase (ALT), aspartataminotransferas (AST), – and also from morphometric ratios of the areas of necrosis and deep ischemia of the liver on the basis of histological examination. **Results.** Agonist of peripheral imidazoline receptors C7070 reduces ischemic-reperfusion damages to the liver to a significantly larger extent than moxonidine and metformin. Hepatoprotective effect of C7070 was removed by preliminary introduction of peripheral imidazoline receptor blocker. ALT/AST coefficients for C7070, moxonidine and metformin were 72.8/62.13; 44.99/34.20 and 36.88/21.02, respectively. Coefficients of morphological hepatoprotective activity of the drugs were: C7070 – 82.61, moxonidine – 72.33, metformin – 38.96. **Conclusion.** Agonists of imidazoline receptors reliably and significantly reduce functional and morphological manifestations of ischemia/reperfusion of the liver.

**Keywords:** *hepatic ischemia, hepatic reperfusion, diabetes mellitus, C7070, moxonidine, metformin, imidazoline receptor agonists.*

Ишемия является как пусковым моментом, так и этапом патогенеза многих патологических состояний [1]. Как при сахарном диабете, так и при метаболическом синдроме в виде коморбидного состояния развивается жировая дистрофия печени, переходящая далее в некроз печени [2]. Препараты терапии метаболического синдрома и сахарного диабета не оказывают достаточного протекторного влияния на поражённую печень. В этой связи несомненный интерес представляет изучение возможности дополнительной фармакологической коррекции стандартной терапии бигуанидами [3].

В связи с этим изучение плеiotропных гепатопротекторных свойств агониста периферических имидазолиновых рецепторов C7070 видится интересным с прикладной точки зрения.

### Материалы и методы

Исследование гепатотропной противоишемической активности проводилось с использованием методики, описанной Д.А. Лопатиным [4]. Эксперимент проводился на 70 крысах обоего пола, разделённых на 7 групп: интактная группа, ложнооперированные животные (вскрытие брюшной стенки без лигирования печёночных сосудов); животные с моделированной ишемией/реперфузией, не получающие терапию каким-либо препаратом; животные с моделированной ишемией / реперфузией, получаю-

щие терапию препаратом метформин (50 мг/кг); животные с моделированной ишемией/реперфузией, получающие терапию препаратом моксонидин (1 мкг/кг); животные с моделированной ишемией / реперфузией, получающие терапию препаратом C7070 (10 мг/кг); животные с моделированной ишемией / реперфузией, получающие терапию препаратом C7070 (10 мг/кг) с одновременным введением антагониста периферических имидазолиновых рецепторов BU224 (BU224 hydrochloridesolid, Sigma-Aldrich, Switzerland).

Все указанные дозировки соответствовали минимальной терапевтической дозе выбранного препарата с пересчётом на крыс, согласно общеупотребительным формулам. Дозировка C7070 была выбрана исходя из минимальной терапевтической дозировки ближайшего аналога – Диакамфа (Украина).

Перед наложением модели животным однократно вводились препараты и физиологический раствор per os. Животных наркотизировали путём внутривентрального введения раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг. Наркотизированному животному выполнялась срединная лапаротомия по белой линии живота. Тупым способом выделялась большая печёночная связка, в которой проходят основные сосуды, кровоснабжающие печень. Указанная связка пережималась атравматичным зажимом на 15 минут. После этого, содер-

жимое брюшной полости укладывалось на место, а операционная рана послойно ушивалась. Животным в течение 3 суток вводились исследуемые препараты и физиологический раствор *per os*.

По окончании 3 суток после эксперимента животных подвергали эвтаназии посредством передозировки ингаляционного эфирного наркоза (диэтиловый эфир) с последующим забором крови из сердца для биохимических исследований и выделением всей печени для проведения морфологического анализа.

Смертности животных во время эксперимента не отмечалось.

Для оценки функции печени были выбраны биохимические маркёры повреждения гепатоцитов: аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), в крови, взятой внутрисердечно у подопытных крыс непосредственно перед эвтаназией (по окончании 3 суток эксперимента) [5]. Биохимические параметры оценивались на биохимическом анализаторе Olympus AU 640. Указанные параметры определяли с использованием наборов реактивов Olympus: «AST/GOT (ASPARTATE AMINOTRANSFERASE)», «ALT/GPT (ALANINE AMINOTRANSFERASE)» соответственно.

Для оценки структурных изменений были сделаны гистологические срезы препаратов печени экспериментальных крыс с их последующей морфологической оценкой [6]. Морфологическая оценка структурных повреждений печени производилась на базе ОБУЗ «Областное патолого-анатомическое бюро» комитета здравоохранения Курской области согласно внутренним стандартам бюро. Препараты окрашивались стандартной смесью гемо-

токсилина и эозина с последующей цифровой микроскопией и планиметрическим расчётом обнаруженных площадей с помощью компьютерного ПО Adobe Photoshop CC (2015.2).

Для статистического анализа полученных данных применялось попарное сравнение групп с использованием Т-критерия Стьюдента (для параметрических множеств) и U-критерия Манна-Уитни (для непараметрических множеств). Предварительно, были посчитаны средняя (M) и ошибка средней (m). Все расчёты проводились с использованием компьютерного ПО Statistica 10.0. Все различия, полученные в ходе сравнения параметров, полученных у разных групп животных, а также все изменения принимались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Моделирование 15-ти минутной ишемии печени с последующей реперфузией приводило к увеличению уровней АЛТ и АСТ на 3-и сутки эксперимента, соответственно, в 5 раз (табл. 1). Показатели ложнооперированных животных достоверно не отличались от интактных. Одновременно, морфометрические измерения площадей зоны ишемических повреждений и некроза составили  $0,387 \pm 0,014$  и  $0,207 \pm 0,021$  мм<sup>2</sup> соответственно (табл. 2).

Применение исследуемых препаратов статистически значимо снижает уровень ферментов в крови подопытных животных. Наибольшей активностью из представленных препаратов обладал С7070 (10 мг/кг), где уровень АЛТ и АСТ составил, соответственно  $143,27 \pm 16,93$  и  $395,85 \pm 33,31$  (табл. 1). Параллельно,

C7070 значительно и достоверно снижал площадь ишемических повреждений и некроза до значений  $0,058 \pm 0,029$  и  $0,046 \pm 0,013$ . Вместе с этим, моксонидин и

метформин также снижали биохимические маркеры и показатели морфометрии, но уступали C7070 (табл. 1-2).

Таблица 1

***Влияние агонистов имидазолиновых рецепторов на уровень печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) при моделировании ишемии / реперфузии печени ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )***

Группа животных	АЛТ(Ед/мл)	АСТ(Ед/мл)
Интактные	102,89±8,82	284,14±19,36
Ложнооперированные	110,27±21,96*	289,80±16,29*
Ишемия/реперфузия (И/Р)	526,90±17,97**	1045,16±80,02**
И/Р+C7070 (10 мг/кг)	143,27±16,93 <sup>1</sup>	395,85±33,31 <sup>1</sup>
И/Р+Моксонидин (1 мкг/кг)	289,86±15,27 <sup>1</sup>	687,71±28,37 <sup>1</sup>
И/Р+Метформин (50 мг/кг)	332,56±22,05 <sup>1</sup>	825,49±22,46 <sup>1</sup>
И/Р+C7070 (10 мг/кг)+BU224 (10 мг/кг)	300,45±19,44 <sup>1</sup>	798,59±21,34 <sup>1</sup>

*Примечание:* \*– $p > 0,05$  в сравнении с группой интактных животных;

\*\*–  $p < 0,05$  в сравнении с группой ложнооперированных;

<sup>1</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ишемии/реперфузии

Для удобства оценки, целесообразно сравнить степень снижения уровня печеночных трансаминаз у разных групп животных. С этой целью возможно применение простой математической формулы:

$$K_{\text{АЛТ}} = 100 - \frac{\text{АЛТ (эксп.)}}{\text{АЛТ (к-ль)}} * 100\%$$

где АЛТ (эксп.) – уровень АЛТ в крови животных экспериментальных групп, АЛТ

(к-ль) – уровень АЛТ в крови животных контрольной группы.

Та же формула применима и для исследования уровня АСТ:

$$K_{АСТ} = 100 - \frac{АСТ(эксп.)}{АСТ(к-ль)} * 100\%$$

где АСТ (эксп.) – уровень АСТ в крови животных экспериментальных групп, АСТ (к-ль) – уровень АСТ в крови животных контрольной группы.

Таблица 2

***Влияние агонистов имидазолиновых рецепторов на площадь зоны ишемических повреждений печени и площадь зоны некроза печёночной ткани при моделировании ишемии / реперфузии печени (M±m, n=10)***

Группы животных	Площадь зоны ишемических повреждений, мм <sup>2</sup>	Площадь зоны некроза, мм <sup>2</sup>
Интактные	н/д	н/д
Ложнооперированные	н/д	н/д
Ишемия/реперфузия (И/Р)	0,387±0,014	0,207±0,021
И/Р+С7070 (10 мг/кг)	0,058±0,029*	0,046±0,013*
И/Р+Моксонидин (1 мкг/кг)	0,090±0,025*	0,075±0,015*
И/Р+Метформин (50 мг/кг)	0,238±0,052*	0,125±0,020*
И/Р+С7070 (10 мг/кг)+BU224 (10 мг/кг)	0,159±0,031*	0,104±0,008*

*Примечание:* \*-p<0,05 в сравнении с группой ишемии/реперфузии

Используя описанную выше формулу, получаем следующие данные функцио-

нальной протекции препаратов (табл. 3).

Таблица 3

**Гепатопротекторная активность С7070, моксонидина и метформина  
при моделировании ишемии/реперфузии печени  
по данным биохимических исследований  
( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

Коэффициент гепатопротекторной активности, Ед.	С7070 (10 мг/кг)	Моксонидин (1 мкг/кг)	Метформин (50 мг/кг)
К <sub>АЛТ</sub>	72,81±1,71*	44,99±1,23	36,88±1,02
К <sub>АСТ</sub>	62,13±1,34*	34,20±1,21	21,02±1,49

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  в сравнении с коэффициентами, полученными при терапии моксонидином и метоформином

Исходя из приведённых данных, становится понятным, что агонист периферических имидазолиновых рецепторов (IR<sub>2</sub>) С7070 обладает наибольшей противоишемической активностью среди изученных в рамках данной работы препаратов.

Для полной оценки противоишемической активности препаратов оценки aminotransferaz недостаточно. Для оценки гепатопротекторной активности препаратов был выведен коэффициент, характеризующий степень защиты печёночной ткани от повреждений, полученных в результате ишемии и последующей реперфузии печени. Данный коэффициент учитывает, как зоны ишемического повреждения, так и зоны некроза.

Коэффициент высчитывался по формуле:

$$K = 100\% - \left( \frac{M_{и(преп.)} + M_{н(преп.)}}{M_{и(к-ль)} + M_{н(к-ль)}} * 100\% \right),$$

где  $M_{и(преп.)}$  – средняя площадь ишемических повреждений печени у крыс экспериментальных групп,  $M_{н(преп.)}$  – средняя площадь некроза печени у крыс экспериментальных групп,  $M_{и(к-ль)}$  – средняя площадь ишемических повреждений печени у крыс контрольной группы,  $M_{н(к-ль)}$  – средняя площадь некроза печени у крыс контрольной группы.

Таким образом, мы получаем данные противоишемической и гепатопротекторной активности исследуемых препаратов (табл. 4).

Таблица 4

**Гепатопротекторная активность С7070, моксонидина и метформина  
при моделировании ишемии/реперфузии печени по данным  
морфометрических исследований  
( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

№ п/п	Группа животных	Коэффициент гепатопротекторной активности, Ед.
1.	И/Р+С7070 (10 мг/кг)	82,61±3,22*
2.	И/Р+моксонидин (1 мкг/кг)	72,33±1,04
3.	И/Р+метформин (50 мг/кг)	38,96±5,69

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с пп. 2 и 3.

Таким образом, среди всех изученных в рамках данного исследования препаратов, агонист периферических имидазолиновых рецепторов С7070 обладает наивысшей гепатопротекторной активностью в условиях ишемии/реперфузии печени.

Полученные данные можно объяснить различием в механизмах действия препаратов. Основным в механизме действия метформина является уменьшение продукции глюкозы печенью, что, по данным многочисленных исследований, коррелирует со снижением уровня гликемии. Метформин играет роль в улучшении периферических эффектов инсулина, снижении глюконеогенеза и окислении свободных жирных кислот в печени, повышении активности анаэробного пути метаболизма глюкозы с образованием лактата, подавлении липолиза. В ряде исследований, проводимых *in vivo* и *in vitro* вы-

явлено активирующее влияние метформина на клеточный фермент АМФ-киназу, которая играет роль в переносе глюкозы через мембрану посредством GLUT4 и окислении свободных жирных кислот. Вероятно, улучшение гликемического профиля на фоне терапии данным препаратом также связано с подобными клеточными аспектами механизма его действия. Кроме того, диметилбигуанид продемонстрировал способность уменьшать жесткость клеточных мембран, которая часто наблюдается у пациентов с сахарным диабетом и может вносить вклад в развитие его осложнений [7].

Метформин активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК) – печёночный фермент, играющий немаловажную роль в инсулиновой сигнализации, а также во всём энергетическом балансе организма и метаболизме глюкозы и жиров, в том числе и в печени. Активация



АМФК необходима для ингибирующего эффекта метформина на печёночный глюконеогенез [8].

Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что противоишемическое действие метформина основано на кумуляции энергетических запасов гепатоцитов и замедлении расходования текущих сформированных запасов питательных веществ.

Моксонидин, являясь агонистом центральных имидазолиновых рецепторов ( $IR_1$ ), участвует в перераспределении печёночного кровотока за счёт раскрытия коллатералей, исходящих из *a. Gastrica sinistra*, остававшихся свободными от пережатия. Также, дополнительная активность может быть обусловлена центральным влиянием моксонидина на раскрытие печёночных сосудов в момент реперфузии печени. Нельзя исключать и определённого влияния моксонидина на периферические имидазолиновые рецепторы [9].

Агонист периферических имидазолиновых рецепторов ( $IR_2$ ) C7070 реализует своё гепатопротекторное действие при ишемии/реперфузии печени по механизмам, аналогичным при ишемизации кожного лоскута. Очевидно, что его влияние на сохранность митохондрий реализуется, в том числе, через АТФазные каналы, представленные на внешней и внутренней мембранах митохондрий. Замедление и блокирование лавинообразного тока ионов железа, в свою очередь, снижает оксидативный стресс со всеми его проявлениями при реперфузии печени [10].

Активация имидазолиновых рецепторов приводит к увеличению синтеза арахидоновой кислоты и ингибированию

$Na^+/H^+$  ионообменных каналов. Есть основания предполагать, что имидазолиновые рецепторы относятся к семейству нейротикиновых рецепторов [11]. Активация центральных  $I_1$ -рецепторов снижает артериальное давление и уменьшает частоту сердечных сокращений. Все это является следствием воздействия на периферическую симпатическую нервную систему, заключающегося в её центральном торможении.

За время известности нового поколения имидазолиновых агонистов было проведено множество доклинических и клинических исследований эффективности этих лекарственных препаратов.

Так, например, есть данные, что внутривенное применение моксонидина вызывает у крыс увеличение диуреза, экскреции натрия и калия. Этот эффект полностью блокировался селективным антагонистом имидазолиновых рецепторов эфароксаном и ослаблялся под влиянием блокатора  $\alpha$ -адренорецепторов йохимбина [12].

Центральные  $I_1$ -рецепторы гипоталамической области вовлечены в регуляцию уровня гликемии крови, что показано в эксперименте с селективным агонистом  $I_1$ -рецепторов агматинном, вызывающим снижение уровня глюкозы в крови. Аналогичным действием обладает и моксонидин. Кроме того, предполагается, что имидазолиновые рецепторы локализованы в поджелудочной железе и их активация приводит к увеличению секреции инсулина [13].

Применение моксонидина у крыс линии *Zucker* (модель ожирения) вызвало снижение уровня гипоталамического нейропептида Y, что может быть од-

ним из механизмов, объясняющих снижение массы тела на фоне терапии этим препаратом [14].

Следует отметить, что не все перечисленные эффекты можно объяснить за счет активации центральных  $I_1$  – рецепторов. По-видимому, некоторые из них, все же опосредуются  $\alpha_2$ -адренорецепторами. Кроме того, определенный вклад вносит и периферическое действие лекарств.

Представители харьковской фармакологической школы, напротив, обратили внимание на способность агонистов периферических имидазолиновых рецепторов влиять на гликемический контроль [15]. Согласно их исследованиям, препараты этой группы по своему гипогликемическому действию не уступают метформину. А вот нежелательных побочных явлений у них гораздо меньше. Кроме того, в отличие от метформина, агонисты периферических имидазолиновых рецепторов не вызывают гипопроотеинемию и гиперлактацедемию.

Помимо прочих локализаций, имидазолиновые рецепторы расположены и на мембранах адипоцитов – клеток жировой ткани. Стимуляция этих рецепторов приводит к усилению метаболизма липидов.

При лечении моксонидином (0,4 мг/сут) в течение 8 недель 20 пациентов с АГ наблюдалось достоверное снижение АД, но уровни общих липидов, окисленных липопротеидов низкой плотности и соотношение различными подтипов липопротеидов низкой плотности достоверно не изменялись [16].

Ввиду вышесказанного, становится очевидным преимущество агонистов периферических имидазолиновых рецепторов ( $IR_2$ ) как препаратов, влияющих на

снижение структурных и функциональных повреждений печени в условиях её ишемии/реперфузии.

### Выводы

1. Агонист имидазолиновых рецепторов II типа С7070 в дозе 10 мг/кг в 4,5 раза предотвращает повышение уровней АЛТ и АСТ и в 2,5 раза уменьшает площади ишемических повреждений и некроза при моделировании 15-ти минутной ишемии печени. Гепатопротекторный эффект С7070 на 50% снимался антагонистом периферических имидазолиновых рецепторов ВU224 (10 мг/кг).

2. Моксонидин обладает менее выраженным гепатопротекторным действием, и снижает площади ишемических повреждений и некроза до 3,9-4,5 раз. Коэффициенты гепатопротекторной активности моксонидина по данным лабораторных исследований составили соответственно 44,99 и 36,88 для АЛТ и АСТ. Коэффициент гистологической гепатопротекторной активности моксонидина составляет 72,33.

3. Метформин на треть снижает площади ишемических повреждений и некроза по данным морфометрических коэффициентов и, лишь, на 50% восстанавливает уровни АЛТ и АСТ после предшествующей ишемии/реперфузии печени. Коэффициенты гепатопротекторной активности метформина для АЛТ и АСТ составили соответственно 34,20 и 21,02. Коэффициент гистологической гепатопротекторной активности метформина составил 38,96.

4. По гепатопротекторной активности изученные препараты уступали С7070 (72,81/62,13/82,61 АЛТ/АСТ/гистология соответственно).

### Литература

1. Kolmykov D.I., Alehin S.A. Ischemia / reperfusion effect on pancreatic volumetrical blood flow velocity // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2015. Vol. 1, №1. P. 42-46. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-51-56.
2. Chigunadze A.L., Artyushkova E.B., Mishustin V.N., et al. Experimental justification of new way of pharmacological correction for contact frostbite using DSLET opioid peptide and serotonin adipinate to enhance surgical treatment // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. Vol. 2, №2. P. 3-19.
3. Ragulina V.A., Kostina D.A., Dovgan A.P., et al. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2017. Vol. 3, №1. P. 114-124. doi:10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.
4. Алехин С.А., Лопатин Д.В., Покровский М.В., и др. Влияние дистантного ишемического прекодиционирования на морфофункциональные показатели и экспрессию фактора антиапоптоза в печени после перенесенного эпизода ишемии/реперфузии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2012. Т. 141, №22. С. 84-88.
5. Абрашова Т.В., Гущин Я.А., Ковалева М.А., и др. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: ЛЕМА, 2013.
6. Бивалькевич Н.В. Закономерности структурно-функциональной реорганизации печени при формировании диет-индуцированной неалкогольной жировой болезни печени у крыс: дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2015.
7. Зилов А.В., Терехова А.Л. Метформин – 50 лет в клинической практике // Лечащий врач. 2008. №3. С. 16-19.
8. Kirpichnikov D.I., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137, №1. P. 25-33.
9. Chan C.K., Head G.A. Relative importance of central imidazoline receptors for antihypertensive effects of moxonidine and rilme-nidine // J. Hypertens. 1996. №14. P. 855-864.
10. Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине: материалы Международной научно-практической конференции 1-4 октября 2013 г. Ч. 2. Новосибирск: НГПУ, 2013.
11. Ernsberger P. The II-Imidazoline Receptor and Its Cellular Signaling Pathways // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999. №881. P. 35-53.
12. Amann K., Nichols C., Tornig J., et al. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure // Nephrol. Dial Transplant. 1996. №11. P. 1003-1011.
13. Bing C., King P., Pickavance L., et al. The effect of moxonidine of feeding and body fat in obese Zucker rats; role of hypo

thalamic NPY neurons // Br. J. Pharmacol. 1999. №127. P. 35-42.

14. Bauduceau B., Mayaudon H., Dupuy O. Rilmenidine in hypertensive type 2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril // J. Cardivasc. Risk. 2000. №7. P. 57-61.

15. Калинкина Н.В. Дисфункция эндотелия как один из возможных патогенетических механизмов повреждения сердца антрациклинами // Украинский кардиологический журнал. 2000. №5-6. С. 69-71.

16. Кондратьева Л.В. Метформин – испытание временем // РМЖ. 2007. №27. С. 2098.

### References

1. Kolmykov DI, Alehin SA. Ischemia / reperfusion effect on pancreatic volumetrical blood flow velocity. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2015; 1(1): 42-6. doi:10.18413/2500-235X-2015-1-4-51-56.

2. Chigunadze AL, Artyushkova EB, Mishustin VN, et al. Experimental justification of new way of pharmacological correction for contact frostbite using DSLET opioid peptide and serotonin adipinate to enhance surgical treatment. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2(2):3-19.

3. Ragulina VA, Kostina DA, Dovgan AP, et al. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017;3(1):114-24. doi:10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.

4. Alyokhin SA, Lopatin DV, Pokrovsky MV, et al. The Influence of distant ischemic preconditioning on the morphological and functional indicators and the expansion of factor antiapoptosis in the liver after an episode of ischemia/reperfusion injury. *Bulletin of Belgorod State University*. 2012; 141(22):84-8. (In Russ).

5. Abrasheva TV, Gushchin YA, Kovaleva MA, et al. *Physiological ecological, biochemical and biometric indices of the norms of experimental animals*. Saint-Petersburg: LEMA; 2013. (In Russ).

6. Bivalkevich NV. *Zakonomernosti strukturno-funkcional'noi reorganizacii pecheni krysa pri formirovanii diet-inducirovannoi nealco-gol'noi zhirovoi bolezni pecheni u krysa* [dissertation]. Vladivostok; 2015. (In Russ).

7. Zilov AV, Terechova AL. Metformin – 50 let v klinicheskoi praktike. *Lechashchii vrach*. 2008;3:25-33. (In Russ).

8. Kirpichnikov DI, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):25-33.

9. Chan CK, Head GA. Relative importance of central imidazoline receptors for antihypertensive effects of moxonidine and rilmenidine. *J Hypertens*. 1996;14:855-64.

10. *Svobodnye radikalny i antioksidanty v khimii, biologii i medicine: materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii 1.10.2013-4.10.2013*. Novosibirsk; 2013. (In Russ).

11. Ernsberger P. The II-Imidazoline Receptor and Its Cellular Signaling Pathways. *Ann NY Acad Sci*. 1999;881:35-53.

12. Amann K, Nichols C, Tornig J, et al. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1003-11.

13. Bing C, King P, Pickavance L, et al. The effect of moxonidine of feeding and body fat in obese Zucker rats; role of hypothalamic NPY neurons. *Br J Pharmacol*. 1999;127:35-42.

14. Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O. Rilmenidine in hypertensive type 2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril. *J Cardivasc Risk*. 2000; 7:57-61.

15. Kalinkina NV. Disfunkcija endotelija kak odin iz vozmozhnykh mekhanizmov povrezhdenija serdca. *Ukrainskij kardiologi-cheskij zhurnal*. 2000; 5-6:69-71. (In Ukrainian).

16. Kondratijeva LV. Metformin – ispytanie vremenem. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2007;27:2098. (In Russ).

---

#### Дополнительная информация [Additional Info]

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи. [**Conflict of interests.** The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

**Благодарности.** Исследование проводилось в рамках совместной работы по договору №14411.2049999.19.109 «Доклиническое исследование антидиабетического фармацевтического препарата – Агониста Имидазолиновых рецепторов» от 10 декабря 2014 года. Авторы высоко оценивают региональное Патологоанатомическое Бюро Комитета здравоохранения Курской области за помощь в морфологическом анализе препаратов печени крыс. [**Acknowledgments.** The study was conducted within the frames of a joint work under Contract №14411.2049999.19.109 «Preclinical Study of Anti-diabetic Pharmaceutical Drug – Agonist of Imidazoline Receptors» of December 10, 2014. The authors appreciate Regional Pathoanatomical Bureau of Healthcare Committee of Kursk region for assistance in morphological analysis of preparations of rats' livers.]

---

**Информация об авторах**  
**[Authors Info]**

**Довгань А.П.** – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ», г. Белгород, Российская Федерация. [Dovgan A.P. – Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation.]

SPIN 9406-8460,  
ORCID ID 0000-0002-6941-4020,  
Researcher ID B-9604-2018.  
E-mail: dr.dovgan@mail.ru

**Поветкин С.В.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ, г. Курск, Российская Федерация. [Povetkin S.V. – MD, Grand PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.]

SPIN 5412-3120,  
ORCID ID 0000-0002-1302-9326,  
Researcher ID G-2959-2013.

**Батищева Г.А.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация. [Batishcheva GA. – MD, Grand PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation.]

SPIN 2285-1917,  
ORCID ID 0000-0003-4771-7466,  
Researcher ID: N-5230-2016.

**Должиков А.А.** – д.м.н., профессор кафедры анатомии и гистологии НИУ «БелГУ», г. Белгород, Российская Федерация. [Dolzhikov AA. – MD, Grand PhD, Professor of the Department of Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation.]

SPIN 7584-3080,  
ORCID ID 0000-0001-8866-8993,  
Researcher ID A-6579-2017.

**Покровский М.В.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии НИУ «БелГУ», Россия, г. Белгород. [Pokrovsky MV. – MD, Grand PhD, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation.]

SPIN 9201-3580,  
ORCID ID 0000-0002-1493-3376,  
Researcher ID A-4427-2017.

**Урожевская Ж.С.** – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ», г. Белгород, Российская Федерация. [**Urozhevskaya ZS.** – Postgraduate student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation.]

SPIN 3360-1887,

ORCID ID 0000-0002-5874-1763,

Researcher ID C-5466-2018.

**Цитировать:** Довгань А.П., Поветкин С.Н., Батищева Г.А., Должиков А.А., Покровский М.В., Урожевская Ж.С. Возможные пути фармакологической коррекции ишемических повреждений печени с помощью агониста периферических имидазолиновых рецепторов C7070 // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №1. С. 21-35. doi: 10.23888/PAVLOVJ201826121-35.

**To cite this article:** Dovgan AP, Povetkin SV, Batishcheva GA, Dolzhikov AA, Pokrovsky MV, Urozhevskaya ZS. Possible ways of pharmacological correction of ischemic liver damages using agonist of peripheral imidazoline receptors C7070. *I.P. Pavlov Medical Biological Herald*. 2018;26(1):21-35. doi: 10.23888/PAVLOVJ201826121-35.

**Принята в печать/Accepted:** 31.03.2018