

Л.В. Яковлева, Г.Л. Литвиненко, Ю.Б. Лар'яновська

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НАЙАКТИВНІШИХ СЕРЕД ПОХІДНИХ
БЕНЗОФУРАНУ (C764-0334), 1,5-ДИГІДРОПІРОЛ-2-ОНІВ (VAZ-10) ТА 2,3-D-
ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ (L486-0021)
НА ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ У ЗДОРОВИХ ЩУРІВ**

Національний фармацевтичний університет,
Центральна науково-дослідна лабораторія,
м. Харків, Україна

e-mail: cndlnfay@mail.ru

Резюме: За результатами двохтижневого експериментального вивчення функціонального стану печінки у здорових щурів під впливом найбільш ефективних похідних C764-0334, VAZ-10, L486-0021 та засобу порівняння парацетамолу встановлена, відсутність змін в структурній організації тканини печінки. При введенні іншого засобу порівняння – ортофену, виявлено його ульцерогенну дію, наслідком якої є загибель понад 65% досліджуваних тварин. Мікроскопічно у одного щура спостерігали реактивний неспецифічний гепатит. Отриманні результати вказують на те, що досліджувані похідні є перспективними для подальшого вивчення з метою створення нових нестероїдних протизапальних засобів.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, побічна дія ліків, гепатотоксичність, парацетамол.

Вступ. На сьогодні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є одним із найчастіше застосовуваних класів медикаментів⁴. Така популярність обумовлена широким розповсюдженням запальних процесів, що супроводжують великий перелік різноманітних захворювань. Разом із тим не менш значущою проблемою, дотичною до широкого застосування НПЗЗ, є їх гепатотоксичність¹⁶. Це пов'язано з тим, що великого навантаження при фармакотерапії (ФТ) перш за все зазнає печінка, як провідний метаболізуючий орган. Відомо, що ураження печінки лікарськими засобами (ЛЗ), в т.ч. і НПЗЗ, виділені в окремий вид лікових гепатитів^{2,9,19}. Це обумовлено не стільки частотою виникнення небажаних реакцій ЛЗ, скільки великою імовірністю несприятливих наслідків у разі їх виникнення: до 25% усіх випадків фульмінантної печінкової недостатності пов'язано виключно з ЛЗ^{17,18,19}.

Мета дослідження. Оцінка рівня безпечності найбільш біологічно активних похідних під шифрами VAZ-10, L486-0021, C764-0334 на функціональний стан печінки у здорових щурів при тривалому застосуванні.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження були проведені на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (ЦНДЛ НФаУ, м. Харків). В експерименті використовували 48 безпородних статевозрі-

лих білих щурів масою 180–200 г, вирощених у віварії ЦНДЛ НФаУ. Перед початком експерименту щури проходили акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань протягом 7-ми днів¹³. Утримання тварин відбувалося діючим правилам щодо пристроїв, обладнання та утримання віваріїв. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм¹³. З тваринами поводитись згідно з вимогами комісії з біоетики НФаУ та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах»³, що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р. із змінами 1998 р.).

Перед початком експерименту тварини були рандомізовані на 6 експериментальних груп. Дизайн дослідження наведено у табл. 1. Тваринам вводили досліджувані речовини та ЛЗ порівняння внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду 1 раз на добу протягом 14-ти діб. Як засоби порівняння використовували таблетки «Ортофен-ЗТ», виробництва ФФ «Здоров'я», Україна (П.01.03/ 05796) та таблетки «Парацетамол», виробництва ТОВ Агрофарм, Україна (UA/4217/01/ 01). Дози для ЛЗ порівняння використовували умовно терапевтичні: для парацетамолу доза була перерахована з добової дози для людини за Ю.П. Риболовле-

ISSN 2070-3112

«Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація»

2011, №3–4

вим¹¹, для ортофену використовували рекомендовану за методичними рекомендаціями дозу за антиексудативною активністю (8 мг/кг). Ортофен був обраний тому, що використовувався як ЛЗ порівняння у всіх експериментальних дослідженнях фармаколо-

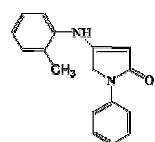
гічної активності даних речовин¹⁵. Парацетамол має схожий спектр фармакологічної дії з досліджуваними речовинами та за даними наукової літератури виявляє гепатотоксичну дію¹⁴, тому було доцільним провести порівняльні дослідження.

Таблиця 1. Дизайн дослідження найактивніших серед похідних бензофурану C764-0334, VAZ-10, L486-0021 на функцію печінки у здорових щурів

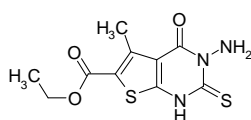
Експериментальні групи	Кількість тварин у групі	Дози досліджуваних речовин, мг/кг	Термін введення, діб
Інтактний контроль	8	-	14
VAZ-10	8	1,4	14
L486-0021	8	1,0	14
C764-0334	8	1,0	14
Ортофен	8	8,0	14
Парацетамол	8	300,0	14

Об'єкти дослідження є новими хімічними сполуками, що синтезовані на кафедрі медичної хімії НФаУ. Структурні формули дос-

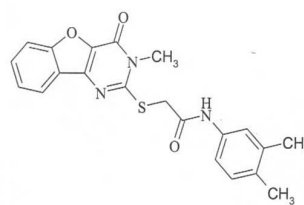
ліджуваних речовин VAZ-10, L486-0021, C764-0334 та ЛЗ порівняння ортофену та парацетамолу представлені на рис. 1.



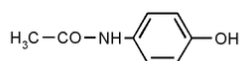
1-феніл-4-*R*-аміно-1,5-дигідропірол-2-онів (VAZ-10)



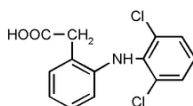
5-метил-4-алкілтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (L486-0021)



2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-*d*]піримідин-2-іл)сульфаніл]-3-*N*-алкіл(арил)ацетамідів (C764-0334)



N-(4-гідроксифеніл)ацетамід (парацетамол)



2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]бензоїлова кислота (ортофен)

Рис. 1. Структурні формули досліджуваних речовин VAZ-10, L486-0021, C764-0334 та ЛЗ порівняння ортофену та парацетамолу

Оцінку стану печінки визначали за наступними показниками: біохімічними показниками сироватки крові⁷ та гомогенату печінки^{1,10,12}; результатами морфологічного дослідження тканини печінки^{6,8}.

Статистичні висновки отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу (*ANOVA*), критерію *Ньюмена-Кейлса* з використанням програми *STATISTICA* (версія 6.0)⁵.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати біохімічних досліджень (табл. 2) показали, що речовини VAZ-10, L486-0021, C764-0334 при субхронічному введенні в середньоефективних дозах не змінювали рівень загального білка, холестерину, α , β -ліпопротеїнів, тригліцеридів (ТГ), активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові порівняно з аналогічними показниками інтак-

тних тварин. Це свідчить про відсутність негативного впливу субстанцій на основні метаболічні процеси у печінці.

Засіб порівняння парацетамол у досліджуваній дозі викликав деякі зміни показників функціонального стану печінки. Під його впливом вірогідно (в 1,8 разу) підвищувався рівень ЛФ, що вказує на розвиток холестазу у печінці та процесу запалення.

Введення досліджуваних речовин та парацетамолу викликало недостовірні зміни інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту: підвищувався рівень похідних тіобарбітурової кислоти (ТБК), дієнових кон'югатів, активність каталази та рівень відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенаті печінки дослідних тварин у порівнянні з інтактними (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив речовин VAZ-10, L486-0021, C764-0334 та засобів порівняння парацетамолу і ортофену на біохімічні показники в сироватці крові та в гомогенаті печінки щурів ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$), n=8; n=3 (ортофен)

Показники	Інтактний контроль	VAZ-10, 1,4 мг/кг	L486-0021 1 мг/кг	C764-0334, 1 мг/кг	Парацетамол, 300 мг/кг	Ортофен 8 мг/кг
Сироватка крові						
Загальний білок, г/л	71,5±1,25	73,2±1,61**	71,3±1,21**	72,7±1,43**	71,8±1,74**	54,9±2,17*
Холестерин, ммоль/л	1,28±0,10	1,39±0,11	1,10±0,06	1,52±0,10	0,93±0,07*	1,63±0,04
α-ЛПВЩ, ммоль/л	2,49±0,13	2,86±0,27	2,61±0,27	2,82±0,06	3,39±0,52	2,61±0,35
β-ЛПНЩ, ммоль/л	0,31±0,03	0,31±0,01**	0,33±0,03**	0,37±0,02**	0,47±0,04**	1,17±0,17*
ТГ, ммоль/л	1,08±0,07	0,62±0,06**	0,79±0,06**	1,03±0,14**	1,36±0,22**	3,04±0,8*
АЛАТ, ммоль/л	1,35±0,03	1,43±0,06**	1,32±0,04**	1,27±0,03**	1,30±0,03**	1,68±0,04*
ЛФ, мкмоль/сек/л	1,60±0,12	1,46±0,14	2,15±0,27**	2,22±0,13**	2,87±0,18*	2,58±0,14*
Гомогенат печінки						
ТБК, мкмоль/г	1,11±0,05	1,59±0,15	1,52±0,14	1,46±0,17	1,27±0,11	1,49±0,35
ВГ, мкмоль/л	10,22±0,61	12,19±0,74	12,58±1,09	13,76±1,75	7,73±1,32	8,30±2,77
ДК, мкмоль/г	9,85±1,93	7,98±1,60	10,82±1,18	13,57±2,68	11,59±2,44	9,09±4,11
Каталаза, мкат/г	74,45±2,62	75,94±1,65	72,83±1,76	81,41±4,82	82,22±2,59	77,03±2,42

Примітки: n – кількість тварин у групі; * – відхилення статистично значуще відносно групи інтактного контролю на рівні значущості $p \leq 0,05$; ** – відхилення статистично значуще відносно групи, що отримувала засіб порівняння ортофену, на рівні значущості $p \leq 0,05$ (ANOVA, критерій Ньюмена-Кейлса).

Під впливом досліджуваних речовин та парацетамолу у печінці щурів вірогідно підвищувався рівень глікогену (в 1,6–1,9 рази) (табл. 2).

Достатньо несподіваною є здатність парацетамолу при довготривалому введенні здоровим тваринам істотно посилювати утворення глікогену в печінці. Нові хімічні речовини впливають на обмін глюкози в печінці аналогічно парацетамолу. У доступній нам науковій літературі ми не знайшли даних про вплив парацетамолу на вуглеводний обмін¹⁴. Проте, є дані про здатність парацетамолу в дозі 140 мг/кг і більше призводити до отруєння і важкого ураження печінки, пов'язаного з накопиченням проміжних продуктів метаболізму парацетамолу, для яких характерна гепатотоксична дія¹⁴. У нашому досліді парацетамол вводили в дозі 300 мг/кг і це супроводжувалось достовірним підвищенням β-ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ЛФ та недостовірним – ТГ, що у комплексі вказує на гепатотоксичну дію парацетамолу. Динаміка показників ПОЛ в печінці, хоча й не достовірна, але скерована на підвищення цих руйнівних процесів. Якщо розвивати далі можливий перебіг біохімічних процесів у печінці на тлі вищезазначеного, то можна передбачити, що в подальшому при метаболізмі ТГ утворюються вільні жирні кислоти, які є тригерами токсичних процесів в обміні глюкози: запускають інтенсивний глюконеогенез у печінці і стимулюють розвиток інсулінорезистентності. Результатом і одного й другого процесів є підвищення рівня глюкози в крові, що призводить до розвитку компенсаторного процесу нормалізації рівня глюкози – синтезу глікогену в печінці. Іншим механізмом, що може сприя-

ти синтезу глікогену в печінці, є посилення утворення інсуліну β-клітинами підшлункової залози, що досить складно припустити в механізмі дії парацетамолу, але абсолютно виключити не можна. Наведені припущення механізмів вливу на синтез глікогену в печінці здорових щурів парацетамолу та нових досліджуваних похідних бензофурану (C764-0334), 1,5-дигідропірол-2-онів (VAZ-10) та 2,3-d-піримідин-6-карбонових кислот (L486-0021) потребують подальшого експериментального вивчення.

На відміну від дії досліджуваних речовин VAZ-10, L486-0021 і C764-0334 та парацетамолу, при введенні ортофену в дозі 8 мг/кг спостерігали загибель 50% тварин із групи на 5–8 день експерименту. При розтині загиблих тварин було виявлено масивну внутрішньочеревну кровотечу, викликану пенетрацією виразки кишечника в малий сальник з ураженням судин, що стало причиною смерті. На 10-ий день (за 5 днів до завершення експерименту) останні тварини цієї групи були виведені з експерименту у зв'язку з вираженими ознаками інтоксикації (неохайні на вигляд, діарея, роздування черева, відмова від їжі тощо). При розтині та макроскопічному огляді цих тварин зазначались патологічні зміни в кишечнику у вигляді набряку, розпушення, гіперемії слизової оболонки та патологічного скупчення рідини в черевній порожнині.

Внаслідок інтоксикації ортофеном у щурів виникли розлади метаболічної функції печінки. Зокрема, в сироватці крові спостерігали зниження рівня білку, що вказує на зменшення білковосинтетичної функції печінки (гіпопротеїнемію); певну інтенсифікацію процесів цитолізу (вірогідне підвищення ак-

тивності АлАТ по відношенню до інтактного контролю в 1,2 рази); розвиток холестазу (вірогідне збільшення активності ЛФ в 1,6 рази та рівня ТГ у 2,8 рази). У гомогенаті печінки щурів цієї групи продукти ліпопероксидації не накопичувались, однак, спостерігали значне (у 3,85 рази) зниження вмісту глікогену порівняно з показником інтактних тварин (рис. 2).

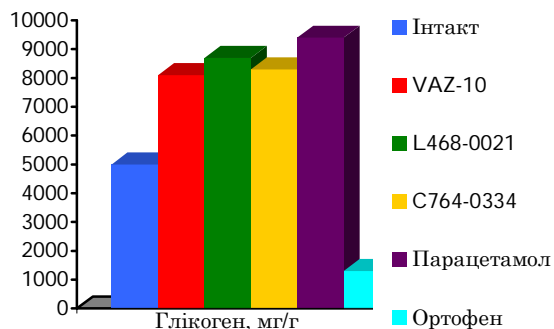


Рис. 2. Вміст глікогену у тканині печінки у тварин, які отримували досліджувані речовини та засоби порівняння

Це вказує на те, що глікоген був використаний печінкою, як енергетичний субстрат для забезпечення детоксикуючої дії при введенні гепатотоксичного ортофену.

Результати морфологічних досліджень показали, що у всіх щурів, яким вводили досліджувані речовини і засіб порівняння, парацетамол, структурна організація тканини печінки була типова для даного виду тварин і повністю співпадала з такою у інтактного контролю. Гепатоцити мали характерну полігональну форму, межа їх достатньо чітка, ядра гепатоцитів правильної круглястої форми, розташовані у центрі клітин. Більша частина ядер містила одно ядерце, була звичайна за розміром, втім певна частина ядер мала збільшені розміри та більш ніж 2-а ядерця. Наявність гепатоцитів із регресивними змінами ядра і цитоплазми не збільшено після введення досліджуваних засобів (рис. 3).

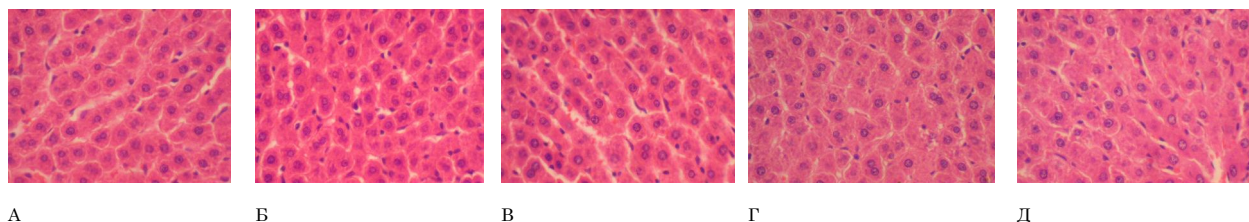


Рис. 3. Морфологія печінки щурів. Гематоксилін-еозин. $\times 250$.

а) Печінка інтактного щура. Нормальний радіальний малюнок тяжів гепатоциту, клітини морфологічно повноцінні; б) печінка щура, якому вводили субстанцію L486-0021. Гістоархітектоніка печінкової паренхіми збережена, стан гепатоцитів не змінився; в) печінка щура, якому вводили субстанцію C764-0334. Стан гепатоцитів відповідає нормі; г) печінка щура, якому вводили субстанцію VAZ-10. Структурна організація паренхіми не порушена, гепатоцити не змінені; д) печінка щура, якому вводили парацетамол. Нормальний стан гепатоцитів.

У двох щурів, яким вводили другий засіб порівняння ортофен, структурна цілісність печінкової паренхіми збережена, гепатоцити не мали ознак дистрофічних змін, гемоцир-

кулярні розлади були відсутні. Спостерігали дещо підвищений анізонуклеоз (коливання розміру ядер клітин) (рис. 4 д).

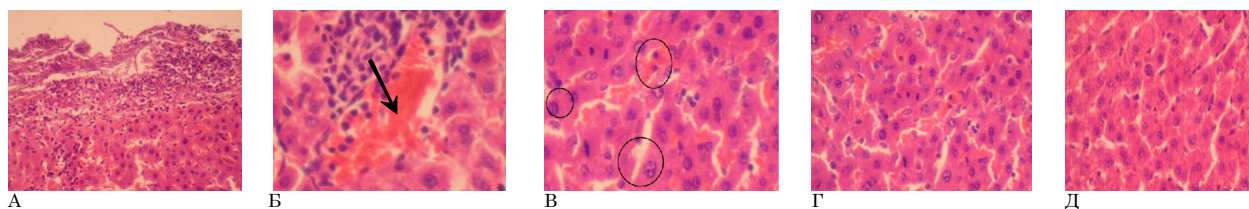


Рис. 4. Печінка щурів, яким вводили ортофен. Гематоксилін-еозин. $\times 250$.

У одного щура: а) капсула потовщена, видно відкладення фібрину та запальну реакцію в самій капсулі та під нею, руйнування зовнішньої межевої пластинки, розтікання лімфоцитів у глибоку печінкову паренхіму; б) осередок вакуольної дистрофії гепатоцитів, венозний застій; в) периваскулярний круглоклітинний інфільтрат, апоптоз гепатоцитів; г) помітне збільшення мітозів у гепатоцитах, виразний анізонуклеоз. У двох щурів: д) структура паренхіми не змінена, видно анізонуклеоз ядер гепатоцитів.

У одного щура на мікропрепаратах печінки видно помірне потовщення капсули органу внаслідок проліферації колагенових волокон

та запальної клітинної інфільтрації. Гепатоцити здебільшого набрякли, клітинні межі не чіткі, розмір клітин зменшений. Ядра доволі

виразно коливалися у розмірі. Збільшені прояви апоптозу гепатоцитів. (рис. 4 а,б,в,г). Мікроскопічна картина печінки щура відповідає стану реактивного неспецифічного гепатиту. Зміни виникли, можливо, внаслідок перитоніту, який виявлено у тварини під час розтину.

Таким чином, речовини VAZ-10, C764-0334, L486-0021 та засіб порівняння парацетамол при внутрішньошлунковому введенні щурам протягом 14-ти діб у ефективних дозах не впливали на гістоархітектуру печінкової

паренхіми, не провокували ніяких проявів морфологічних ознак метаболічних зрушень у гепатоцитах, що реєструються світлооптично. При введенні другого засобу порівняння, ортофену, також не виявлено гепатотоксичної дії на тканинному рівні у 2-ох із щурів, які дожили до завершення експерименту; у 3-ого щура спостерігали ознаки неспецифічного реактивного гепатиту, інші щури цієї групи в кількості 5-ти тварин загинули від гастротоксичної дії засобу.

Висновки:

1. Речовини VAZ-10, C764-0334, L486-0021 при внутрішньошлунковому введенні здоровим щурам протягом 14-ти діб у ефективних дозах не виявляють гепатотоксичної дії. Достовірне підвищення глікогену у печінці тварин ніяк не вплинуло на морфоструктуру органу.
2. Засіб порівняння парацетамол негативно впливав на біохімічні процеси у сироватці крові, що вказує на його гепатотоксичну дію.
3. Засіб порівняння ортофен виявляв ульцерогенну дію, внаслідок чого 5 тварин із 8-ми загинуло. У 3-ох тварин встановлений негативний вплив лікарського засобу на біохімічні показники. Мікроскопічно у одного щура спостерігали реактивний неспецифічний гепатит.

Література:

1. *Владимиров Ю.А.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / *Ю.А. Владимирев, А.И. Арчаков.* – М.: Наука, 1972. – С. 230-232.
2. *Дзедман М.І.* Погляд на проблему резистентності, реактивності та загальноадаптивних реакцій організму в клініці внутрішніх захворювань / *М.І. Дзедман* // Український медичний часопис. – 1999. – №4. – С. 97-100.
3. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р. // *Ендокринологія.* – 2003. – Т. 8. – №1. – С. 142-145.
4. *Каратеев А.Е.* Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами / *А.Е. Каратеев, В.А. Насонова* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – №4. – С. 34-39.
5. *Лапач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / *С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич,* –2001.–320 с.
6. *Логинов А.С.* Клиническая морфология печени / *А.С. Логинов, Л.И. Аруин.* – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
7. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике: Справ. / *В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая.* – М.: Медицина, 1987. – С. 174-210.
8. *Меркулов Г.А.* Курс патогистологической техники / *Г.А. Меркулов.* – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.
9. *Муравьев Ю.В.* Гепатотоксичны ли НПВП? / *Ю.В. Муравьев* // Науч. практ. Ревматология. – 2002. – №4. – С. 36-41.
10. *Прохорова М.И.* Большой практикум по углеводному и липидному обмену / *М.И. Прохорова, З.Н. Тупикова.* – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1995. – С. 53-65
11. *Рыболовлев Ю.Р.* Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / *Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев* // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247 – № 6. – С. 1513-1516.
12. *Стальная И.Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / *И.Д. Стальная, Т.Г. Гаршвили;* Под ред. *В.Н. Ореховича* // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, – 1977. – С. 66-68.
13. *Стефанов О.В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів / За редакцією *О. В. Стефанова.* – К.: Авіцена, 2001. – 90 с.
14. *Шифман Е.М.* Парацетамол: терапевтическое применение и проблема острых отравлений / *Е.М. Шифман, А.Л. Ершов* // Общая ревматология. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 53-64.
15. *Daly A.K.* Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABC2 genotypes / *A.K. Daly* // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – N1. – P. 272-81.
16. *Lefcovich J.H.* Hepatobiliary pathology / *J.H. Lefcovich* // Curr. Opin.Gastroenterol. – 2003. – Vol. 19. – № 6. – P. 185-193.
17. *Ponsoda X.* Drug biotransformation by human hepatocytes. In vitro/in vivo metabolism by cells from the same donor / *X. Ponsoda, E. J Pareja* // Hepatol. – 2006. – Vol. 1. – № 3. – P.85-93.
18. *Pradhan S.C.* Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine / *S.C. Pradhan* // Ind. J. Med. – 2006. – Vol. 124. – № 4. – P. 491-504.
19. *Sanchez-Matienzo D.* Hepatic disorders in patient treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports / *D. Sanchez-Matienzo, A. Arana, J. Castellsague* // Clinical Therapeutics. – 2006. – №8. – P. 546-548.

УДК 615.276:615.065:616.36-097.3

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НАИБОЛЕЕ АКТИВНЫХ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАНА (С764-0334), 1,5-ДИГИДРОПИРОЛ-2-ОНОВ (VAZ-10) И 2,3-Д-ПИРИМИДИН-6-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (L486-0021) НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ У ЗДОРОВЫХ КРЫС

Л.В. Яковлева, А.Л. Литвиненко, Ю.Б. Ларьяновская

Национальный фармацевтический университет, Центральная научно-исследовательская лаборатория, г. Харьков, Украина

Резюме: За результатами двухнедельного экспериментального исследования функционального состояния печени у здоровых крыс, которым вводили наиболее эффективные производные под шифрами С764-0334, VAZ-10, L486-0021 и препарата сравнения парацетамол установлено, что структурная организация ткани печени без патологических изменений. При введении второго препарата сравнения ортофена обнаружено его ulcerогенное действие, что привело к смерти более 65% исследуемых животных. Микроскопически у одной крысы наблюдался неспецифический реактивный гепатит. Полученные результаты указывают на то, что изучаемые производные являются перспективным для дальнейшего их изучения с целью создания новых нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, побочное действие лекарств, гепатотоксичность, парацетамол.

UDC 615.276:615.065:616.36-097.3

STUDY OF THE MOST ACTIVE AMONGST BENZOPHURANE (C764-0334), 1,5-DIHYDROPYRROL-2-ONES (VAZ-10) AND 2,3-d-PYRIMIDIN-6-CARBOXYLIC ACIDS (L486-0021) DERIVATIVES INFLUENCE ON LIVER FUNCTION IN HEALTH RATS

L.V. Yakovleva, G.L. Litvinenko, J.B. Larjanovskaja

National University of Pharmacy, Central Research Laboratory, Kharkov, Ukraine

Summary: the findings of a two-week pilot study of the liver function in healthy rats injected with the most effective derivatives with the code numbers VAZ-10 S764-0334, L486-0021 and the reference drug paracetamol indicated the absence of pathological changes in the liver structure. The ulcerogenic action has been determined following the administration of the second comparison drug- ortofen. It caused the deaths of more than 65% of the studied animals. The non-specific reactive hepatitis was observed microscopically in one rat. These results point out that the examined derivatives are perspective for further examination for creating new non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory medications, side effect, hepatotoxicity, paracetamol.

Надійшла до редакції 10.02.2012 р.