

УДК 619:616.993

**Павлів О.В.**, доцент ©*Бережанський агротехнічний інститут, м. Бережани***ВПЛИВ ОФЛОКСАЦИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ СОБАК**

*У статті представлено результати експериментальних досліджень з вивчення впливу офлоксацину – антибіотика групи фторхінолонів НА функціональний стан інтактних собак. Встановлено, що при введенні офлоксацину в терапевтичній дозі у собак знижується рівень альбумінів і підвищується рівень глобулінів у сироватці крові. Активізується утворення сечовини і креатиніну. В дозі 1/10 ЛД50 офлоксацин пригнічує білоксинтезувальну і сечовиноутворюючу функцію печінки. При цьому підвищується рівень загального білірубіну і холестерину.*

**Ключові слова:** *антибіотики, печінка, білоксинтезувальна функція печінки, сечовиноутворювальна функція печінки, фармакокінетика офлоксацину, токсичність офлоксацину.*

**Актуальність теми.** Фторхінолони четвертого покоління отримані шляхом введення до їх складу атому фтору, що кардинально змінило їхню антибактеріальну активність і фармакокінетику. Поряд з підвищенням антимікробної дії препаратів збільшилася їх токсичність на організм.

За повідомленнями в спеціальній медичній літературі фторхінолони у терапевтичних концентраціях проявляють побічну дію. З боку шлунково-кишкового тракту буває нудота, блювання, порушення апетиту, діарея. На шкірі можлива висипка, свербіння, алергічні реакції, фотодерматоз. Порушення з боку ЦНС – збудження, головні болі, безсоння, головокружіння. При застосуванні препаратів у високих дозах за тривалого курсу лікування часто настає тромбоцитопенія, дисбактеріоз, псевдомембранозний коліт [1-3].

Результати експериментальних досліджень свідчать, що тварини добре переносять фторхінолони. Миші, кролі, собаки, щурі не проявляють клінічних симптомів токсикозу після введення препаратів в дозах, що в 10-20 разів більші за терапевтичні [4].

Проте, при цьому не виключається побічна дія фторхінолонів на морфологічні і біохімічні показники крові тварин. До найбільш суттєвих побічних впливів необхідно віднести пригнічення росту хрящової тканини у молодих тварин. Зокрема, у собак і щурів фторхінолони ушкоджують суглоби. Найбільш чутливі до фторхінолонів цуценята до 8-9 місячного віку [5]. У дорослих тварин змін хрящової тканини суглобів не встановлено.

Ушкоджуюча дія фторхінолонів на формування хрящової тканини зумовлена здатністю фтору затримувати синтез колагену, та тим, що він впливає на процеси взаємодії хондріоцитів і матриксу, який бере участь у диференціації клітин хрящової тканини [7].

Проте, фармакологічна дія і токсичність препаратів групи фторхінолону у практиці ветеринарної медицини не вивчена.

Мета нашої роботи полягала у вивченні впливу офлоксацину – антибіотика групи фторхінолонів четвертого покоління на функціональний стан печінки інтактних собак.

**Матеріал і методи.** Досліди проводили на клінічно здорових безпорідних собаках віком 5-6 міс. Собаки першої групи (3 голови) були контрольними. Собакам другої групи (5 голів) внутрішньомязово вводили офлоксацин в терапевтичній дозі 10мг/кг м.т. Собакам третьої групи (5 голів) внутрішньомязово вводили офлоксацин в дозі 100мг/кг м.т. (1/10 ЛД<sub>50</sub>). Препарат вводили щоденно 5 діб поспіль як це передбачено рекомендаціями з лікування тварин при бактеріальних інфекціях. Кров для досліджень брали із внутрішньо стегнової вени на 1-у, 3-у, 5-у і 9-у доби досліджу.

Для запобігання зсідання крові стінки шприца зволожували розчином гепарину.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Встановлено, що уведенні собакам офлоксацину в терапевтичній дозі (таблиця 1) вміст альбумінів на 3-у добу знизився на 8,9% і на 5-у добу на 15,1%. Вміст глобулінів у сироватці крові собак знаходився на рівні з контрольним.

Таблиця 1

**Біохімічні показники функціонального стану печінки собак при уведенні офлоксацину в терапевтичній дозі (M±m; n=8)**

Показники Контроль/дослід	Доба досліджень			
	1-а	3-я	5-а	9-а
Білок загальний, г/л	64,2±1,4 63,8±1,2	63,8±1,2 62,1±1,7	65,0±1,3 61,9±1,5*	64,2±1,3 63,4±1,5
Альбуміни, г/л	25,6±0,6 25,5±0,4	25,8±0,4 23,5±0,6*	25,7±0,6 22,4±0,8**	25,4±0,8 24,8±0,6
Глобуліни, г/л	38,7±0,6 38,2±0,3	38,2±0,5 38,6±0,4	39,2±0,6 39,5±0,5	38,8±0,4 38,6±0,3
Коефіцієнт, А/Г	0,66±0,03 0,67±0,05	0,63±0,04 0,61±0,06	0,64±0,02 0,57±0,07**	0,62±0,04 0,64±0,03
Сечовина Ммоль/л	6,42±0,12 6,48±0,14	6,45±0,14 6,98±0,12*	6,52±0,15 7,34±0,13*	6,48±0,14 6,62±0,12
Холестерол заг. Ммоль/л	3,27±0,12 3,26±0,14	3,25±0,13 3,38±0,15	3,32±0,14 3,43±0,12	3,38±0,14 3,36±0,16
Креатинін Мкмоль/л	1,75±0,06 1,72±0,04	1,77±0,04 1,74±0,08	1,74±0,05 1,72±0,06	1,78±0,06 1,76±0,08
Білірубін Мкмоль/л	2,74±0,06 2,72±0,05	2,76±0,05 2,78±0,04	2,78±0,04 2,82±0,06	2,76±0,02 2,80±0,03

Примітка – ступінь вірогідності: \* - P<0,05; \*\*P<0,025;

Рівень загального білка у сироватці крові на 1-у і 3-у доби досліджу був відповідно на 2,7% і 5% нижче контрольного.

Вважаємо, що зниження рівня альбумінів у сироватці крові дослідних собак могло бути зумовлено тим, що вони зв'язують і утворюють комплексні сполуки з будь якими агентами, що знаходяться в крові. Це не могло бути наслідком зниження білоксинтезувальної функції печінки, адже на 3-у і 5-у доби досліджу їх рівень у сироватці крові дослідних собак не показував вірогідних змін.

Внаслідок зниження рівня альбумінів на тлі нормального рівня глобулінів у сироватці крові на 2-у і 3-ю доби досліджу зменшилася величина коефіцієнта А/Г відповідно на 3,2% і 12,3%.

На 9-у добу досліджу, тобто через 3-и доби після припинення уведення офлоксацину, рівень альбумінів у сироватці крові собак нормалізувався і був таким як у контрольних тварин. Відповідно до цього в межах нормальних величин був вміст загального білка у сироватці крові дослідних собак.

При уведенні собакам офлоксацину в дозі 1/10 ЛД50, що складає 100мг/кг м.т. на 3-ю і 5-ю доби досліджу рівень альбумінів у сироватці крові собак знизився відповідно на 20,2% і 25,8%, рівень глобулінів у сироватці крові на вказані періоди знизився відповідно на 5,5% і 10,7%, що призвело до зниження вмісту загального білка у сироватці крові відповідно на 10,9% і 16,2% (таблиця 2).

Таблиця 1

**Біохімічні показники функціонального стану печінки собак при уведенні офлоксацину в дозі 1/10 ЛД50 (M±m; n=8)**

Показники Контроль/дослід	Доба досліджень			
	1-а	3-я	5-а	9-а
Білок загальний, г/л	64,2±1,4 63,7±1,6	63,8±1,2 57,5±1,6*	65,0±1,3 55,9±1,2**	64,2±1,3 59,8±1,4*
Альбуміни, г/л	25,6±0,6 25,2±0,7	25,8±0,4 21,3±0,8**	25,7±0,7 20,5±0,6**	25,4±0,8 22,6±0,4*
Глобуліни, г/л	38,7±0,4 38,5±0,7	38,2±0,5 36,2±0,5*	39,3±0,6 35,4±0,8**	38,7±0,4 37,2±0,6
Коефіцієнт, А/Г	0,66±0,03 0,65±0,04	0,63±0,04 0,59±0,06*	0,64±0,02 0,56±0,04**	0,62±0,04 0,60±0,05
Сечовина Ммоль/л	6,42±0,12 6,46±0,16	6,45±0,14 7,25±0,08*	6,52±0,15 5,15±0,12**	6,48±0,14 5,84±0,13*
Холестерол заг. Ммоль/л	3,27±0,12 3,25±0,16	3,25±0,13 3,34±0,12	3,32±0,14 3,54±0,12	3,38±0,14 3,48±0,13
Креатинін Мкмоль/л	1,75±0,06 1,76±0,03	1,77±0,04 1,76±0,05	1,74±0,05 1,82±0,07*	1,78±0,06 1,88±0,06*
Білірубін Мкмоль/л	2,74±0,06 2,76±0,08	2,76±0,05 2,82±0,04	2,78±0,04 2,76±0,08	2,76±0,02 2,78±0,05

Отримані результати свідчать, що у високих дозах офлоксацин пригнічує білоксинтезувальну функцію печінки. У сироватці крові дослідних собак знижувався рівень альбумінів і глобулінів. Зменшення величини коефіцієнта А/Г вказує на те, що рівень глобулінів зменшувався в більшій мірі ніж рівень глобулінів.

Через 3-и доби після припинення уведення офлоксацину в дозі 100мг/кг рівень глобулінів у сироватці крові собак нормалізувався, а рівень альбумінів був на 12,4% нижче контрольного, у зв'язку з цим і вміст загального білка у сироватці крові був на 7,3% нижче контрольного.

Результати проведених досліджень свідчать, що після припинення уведення офлоксацину у високих дозах через 4-и доби білоксинтезувальна функція печінки відновилася не повністю, на що вказує те, що рівень альбумінів у сироватці крові дослідних собак був на 12,4% нижче, ніж у контрольних. Рівень глобулінів у сироватці крові дослідних собак був в межах нормальних величин. Це зумовлено

тим, що глобуліни синтезуються не лише в печінці, а і в інших органах. Натомість основним місцем синтезу альбумінів (86%) є печінка.

При дослідженні рівня сечовини у сироватці крові дослідних собак встановлено, що на 3-ю і 5-у доби досліді її рівень був відповідно на 8,2% і 12,5% вище від контрольного. Це вказує на посилення детоксикаційної функції печінки спрямованої на знешкодження чужерідних речовин, в даному випадку антибіотика офлоксацину.

Через 3-и доби після припинення уведення офлоксацину рівень сечовини у сироватці крові дослідних собак був таким, як у контрольних.

При уведенні собакам офлоксацину у великій дозі на 3-ю добу рівень сечовини у сироватці крові був на 12,4% вищим, а на 5-у добу на 26,6% нижчим за контрольний.

Отримані результати свідчать, що в перші 3-и доби детоксикаційна функція печінки підвищується і спрямована на нейтралізацію чужерідного агента. Проте, на 5-у добу уведення препарату, компенсаторні можливості печінки вичерпуються, на що вказує зниження рівня сечовини у сироватці крові. На 3-ю добу після припинення введення офлоксацину у високій дозі рівень сечовини у сироватці крові був на 10,9% нижчим, ніж у собак контрольної групи.

Рівень сечовини у сироватці крові є важливим діагностичним тестом, що відображає детоксикаційну здатність печінки та видільну функцію нирок.

Рівень креатиніну у сироватці крові собак, яким вводили офлоксацин в терапевтичній дозі протягом досліді був таким, як у тварин контрольної групи, що вказує на нормальну видільну функцію нирок.

При уведенні собакам офлоксацину у терапевтичній дозі, на 3-ю добу досліді рівень креатиніну у сироватці крові був в межах нормальних величин. На 5-у добу досліді його рівень був на 10,8% вищим за контрольний.

Після припинення введення антибіотика рівень креатиніну у сироватці крові дослідних собак був на 12,8% вищим у порівнянні з контрольним, що вказує на недостатню видільну функцію нирок.

Офлоксацин, як і всі антибіотики групи фторхінолону, виділяється з організму нирками і, у великих кількостях, концентрується у ниркових клубочках. Ймовірно, що фтор, який входить до складу препарату проявляє нефротоксичну дію на що вказує зниження видільної функції нирок.

Навіть через 3-и доби після припинення введення офлоксацину, видільна функція нирок відновилася не повністю, на що вказує рівень креатиніну у сироватці крові (на 12,8% вищим за контрольні показники).

Пігментна функція печінки характеризується захопленням і кон'югацією білірубину. В наших досліді встановлено, що при уведенні офлоксацину в терапевтичній і високій дозах рівень білірубину у сироватці крові собак протягом досліді був в межах нормального.

Отже, офлоксацин навіть у високих дозах не порушує процеси глюкуронізації. Підтвердженням цього є також нормальний рівень холестеролу у сироватці крові дослідних собак.

**Висновки.** При уведенні інтактним собакам офлоксацину в терапевтичній дозі (10мг/кг м.т.) 5 діб поспіль у сироватці крові знижується рівень альбумінів внаслідок зв'язування його з альбумінами. Рівень глобулінів залишається в межах

нормального. У сироватці крові збільшується рівень сечовини, що свідчить про зниження детоксикаційної функції печінки. Рівень креатиніну, білірубину і холестерину залишається в межах нормальних величин.

При уведенні інтактним собакам офлоксацину в дозі 1/10 ЛД<sub>50</sub> (100мг/кг м.т.) протягом 5-и діб у сироватці крові знижується рівень альбумінів і глобулінів і, відповідно з цим знижується рівень загального білка, що є діагностичним тестом зниження білоксинтезувальної функції печінки. Зниження рівня сечовини у сироватці крові свідчить про пригнічення сечовиноутворюючої функції печінки, а збільшення рівня креатину у сироватці крові вказує на зниження видільної функції нирок. Відсутність вірогідних змін загального білірубину і холестеролу у сироватці крові свідчить, що офлоксацин не впливає на процеси глюкуронізації у печінці.

#### Література

6. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций. //РМЖ. – 2003. – Т.11, №8. – С. 1-7.

7. Старчунский Л.С. Моксифлоксацин – фторхинолон нового поколения с широким спектром активности. //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001. – Т.3, №3. – С. 243-258.

8. Thadepalli H. Therapeutic efficacy of moxifloxacin a new quinolone, in the treatment of experimental intra-abdominal abscesses by *Bacteroides fragilis* in mice. //Chemotherapy – 2004. – Vol.50. – P. 76-80.

9. Vancutsem P.M., Babish I.G., Schwark W.S. The fluoroguinolone antimicrobials structure, antimicrobial activity pharmacokinetics clinical use in domestic animals and toxicity. //Corneall. Vet. – 1990. Vol.80. – P. 173-186.

10. Tatsumi H., Senda H., Jalera S. Toxicological studies on lipemidic acid. Effect on diarthrodial Joints of experimental animals. //J. Toxicol. Sci. – 1978. Vol.3. – P. 357-367.

11. Содержание фтора в кости и хряще у детей, получавших ципрофлоксацин (на модели дистального отдела бедренной кости. /С.С. Постников и др. //Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т.45, №10. – С. 19-21.

12. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюкова А.Ф. Фторхинолоны в педиатрии – за и против. //2-й Российский нац. конгресс. «Человек и лекарство» - 1995. – С. 184-189.

#### Summary

O. Paul

Berezhany Agricultural Institute, Bershad, Ukraine

#### OFLOXACIN EFFECT ON FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER DOGS

*The paper presents results of experimental research to study the impact of ofloxacin - fluoroquinolones antibiotic group on the functional state of intact dogs. Found that the introduction of ofloxacin in therapeutic dose in dogs reduced levels of albumin and increased globulin levels in blood serum. More active formation of urea and creatinine. At a dose of 1 / 10 LD<sub>50</sub> ofloxacin inhibits biloksyntezovalnu sechovynoutvoryuyuchu and liver function. This increased level of total bilirubin and cholesterol.*

Рецензент – д.вет.н., проф., чл.-кор. НААНУ Гунчак В.М.