

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОТРОПНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЙ З КВЕРЦЕТИНОМ В УМОВАХ ЦИКЛОФОСФАНОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ

І.А. Зупанець, К.В. Ветрова, Т.С. Сахарова, С.В. Місюрьова  
Національний фармацевтичний університет (Харків)

### Вступ

Хіміотерапія посідає провідне місце у комплексному лікуванні онкологічних захворювань. Однак застосування цитостатиків викликає низку побічних ефектів, серед яких одним з найчастіших є несприятливий вплив на печінку. Частота уражень печінки при проведенні хіміотерапії варіює від 14,3 до 100% [1]. Так, наприклад, алкілюючі протипухлинні засоби (зокрема циклофосфан), що широко застосовуються у практичній онкології, за різними джерелами, спричиняють ураження печінки від 1 до 40 % випадків [2, 3]. За даними літератури в умовах експерименту циклофосфан викликає геморагічні, фіброзні, атрофічні, некротичні зміни та жирову інфільтрацію печінки у лабораторних тварин, виснаження внутрішньоклітинних запасів відновленого глутатіону з подальшим пошкодженням всієї системи антиоксидантного захисту, що призводить до інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів з подальшим пошкодженням мембранних структур гепатоцитів [4]. З огляду на патогенетичні особливості гепатотоксичної дії циклофосфану представляє інтерес пошук модифікаторів його гепатотоксичності з антиоксидантною та мембраностабілізуючою дією, які будуть ефективними та безпечними по відношенню до печінки. Окреме місце серед сполук, що чинять вищезазначену дію, приділяється засобам природного походження, зокрема аміноцукрам (похідним глюкозаміну) та флавоноїдам. Серед багатьох фізіологічних функцій глюкозаміну основною є пластична у складі протеогліканів сполучної тканини, що визначає його мембраностабілізуючу активність як складову гепатотропної дії [5,6]. Біофлавоноїд кверцетин володіє широким спектром фармакологічної активності, що дозволяє припустити його захисну дію під час застосування протипухлинних лікарських засобів [6,7]. До того ж результати останніх

досліджень підтверджують здатність глюкозаміну підвищувати біодоступність кверцетину при пероральному прийомі [6].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи МОЗ України, яка виконується в Національному фармацевтичному університеті: «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (№ держреєстрації 0103U000478).

**Метою** нашої роботи стало фармакологічне вивчення похідних глюкозаміну та їх комбінацій з кверцетином як можливих модифікаторів гепатотоксичної дії алкілюючого цитостатика циклофосфана в експерименті на щурах.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 40 безпородних білих статевозрілих щурах масою 200-210 г. Усі тварини утримувались у стандартних умовах віварію, з вільним доступом до води та їжі. Для отримання статистично достовірних результатів групи формувалися з 8 тварин у кожній. З метою відтворення ураження усім групам тварин, за виключенням інтактної, на тлі введення препаратів протягом тижня (з 8 доби дослідження) щоденно вводили внутрішньом'язово циклофосфан («Циклофосфан-КМП», Україна) у дозі 10 мг/кг (сумарно за 7 діб 70 мг/кг) [8]. Тварини були розділені на 5 груп: 1 група – інтактна, 2 група – контрольні тварини, які отримували циклофосфан (ЦФ) за вищезазначеною схемою; 3,4,5 групи – щури, що на тлі ЦФ в режимі лікувально-профілактичного введення отримували досліджувані об'єкти щоденно протягом двох тижнів: 3 – глюкозаміну гідрохлорид (ГА г/х) в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг [9]; 4 – комбінацію аміноцукрів ГА г/х і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином у співвідношенні 3:1 в перерахунку на ГА г/х (КА+Кв) в умовно-терапевтичній дозі 82 мг/кг [6]; 5 – препарат порівняння кверцетин (Кв) у дозі 20,5 мг/кг [6]. Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) IV-го Національного конгресу з біоетики (Київ, 2010).

Загальний стан тварин на тлі інтоксикації ЦФ та гепатозахисну дію досліджуваних субстанцій оцінювали по завершенню експерименту (на 15-ту добу) за такими показниками: масою тіла тварин, коефіцієнтом маси печінки (КМП), вмістом ТБК-реактивних та відновленого глутатіону (ВГ), активністю аланінамінотрансферази (АлАТ), аспарта-

тамінотрансферази (АсАТ),  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГТТ), вмістом загального білка, сечовини у сироватці крові, які визначали за допомогою наборів реактивів фірми «Lachema» (Чехія), а також за даними морфологічного та гістохімічного дослідження тканини печінки [10]. Мікроскопічне вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Nikon View 5.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Стьюдента та методів варіаційної статистики за допомогою програми Statistika 6.0.

### Отримані результати та їх обговорення

Отримані результати засвідчують токсичну дію ЦФ на організм щурів, яка виявляється, насамперед, прискоренням і переважанням катаболічних процесів – по завершенню експерименту кінцева маса щурів групи контрольної патології зменшувалась на 10,41 % від їх початкової маси. У цій групі тварин мало місце достовірне підвищення КМП в 1,2 рази відносно інтактної групи (табл. 1), що можна пояснити порушенням гемодинаміки та посиленням кровонаповнення органу внаслідок застійних явищ, які розвиваються на тлі ЦФ [4, 11].

У тварин з циклофосфаною інтоксикацією активізувались процеси перекисного окиснення ліпідів, про що свідчило вірогідне збільшення вмісту ТБК-реактивів у сироватці крові в 1,4 рази, та спостерігались ознаки певного виснаження первинної ланки антиоксидантного захисту, виходячи з достовірного зниження вмісту ВГ в 1,2 рази відносно інтактної групи (табл. 1). За таких умов очевидними маркерами формування явищ цитолізу і холестазу у печінці стало вірогідне зростання активності відповідних індикаторних ферментів – АлАТ та ГТТ у сироватці крові (табл. 1). Зрушення структурно-функціональної цілісності печінки позначилось розладами білкового обміну – вірогідним зменшенням вмісту загального білка та зростанням вмісту сечовини у сироватці крові тварин, що загалом ілюструє переважання катаболічних процесів [12].

Про дистрофічні зміни в печінці щурів групи контрольної патології свідчили також результати її морфологічного дослідження. Після введення ЦФ у паренхімі органу спостерігався розсіяний уніцелюлярний (одноклітинний) некроз гепатоцитів. Багато клітин знаходилися у стані білкової (гідропічної) дистрофії (рис. 1). У всіх відділах часточок візуально була зменшена кількість двоядерних гепатоци-

тів, місцями виявлялись дрібні ділянки цитолізу. До картини білкової дистрофії додавалась дрібновезикулярна та пілоподібна жирова дистрофія, крім того вміст глікогену у гепатоцитах був знижений. У деяких тварин навколо некротизованих гепатоцитів та навколо кровоносних судин (і у триадах включно) спостерігали поодинокі дрібні лімфоцитарно-макрофагальні інфільтрати. Зоряні ретикулоендотеліоцити (клітини Купфера) часто виразно гіпертрофовані.

Таблиця 1

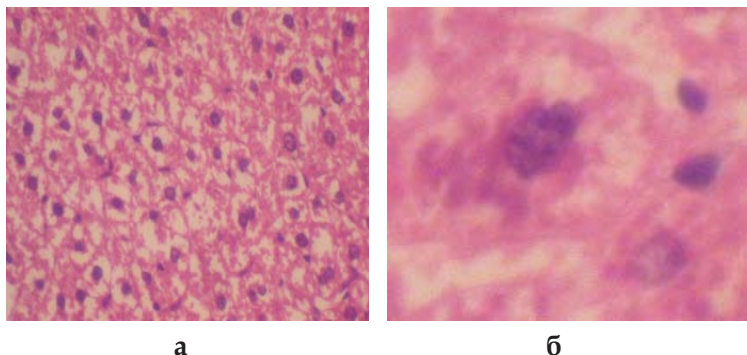
### Вплив досліджуваних сполук на КМП та біохімічні показники сироватки крові щурів з циклофосфановим ураженням (n=40)

	Інтактна група	Контрольна група	ЦФ + ГА г/х	ЦФ + КА+Кв	ЦФ + Кв
КМП, %	3,43±0,08	4,06±0,12*	3,82±0,08*	3,45±0,08**/•	3,85±0,13*
Біохімічні показники					
АлАТ, ммоль/год×л	0,83±0,03	1,23±0,05*	1,16±0,04*	1,02±0,02*/**/•	1,23±0,09*
ГТТ, мккат/л	1,12±0,04	1,50±0,09*	1,29±0,07*	1,19±0,06**/•	1,40±0,08*
Загальний білок, г/л	75,11±2,33	65,99±2,51*	68,87±0,85*	70,13±0,97*	68,13±0,81*
Сечовина, ммоль/л	4,67±0,43	7,06±0,61*	5,83±0,35*	5,46±0,27**/•	6,58±0,27*
ТБК-реактиви сироватки крові, мкмоль/л	0,28±0,02	0,40±0,03*	0,32±0,02**	0,29±0,02**	0,31±0,03**
ВГ, ммоль/л	4,08±0,29	3,41±0,04*	4,18±0,14**	4,03±0,09**	4,02±0,16**

**Примітки:** \* –  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин; \*\* –  $p \leq 0,05$  відносно групи контрольної патології; • –  $p \leq 0,05$  відносно тварин, що отримували Кв.

Обрані для дослідження об'єкти – аміноцукор ГА г/х та КА+Кв – нівелювали токсичну дію ЦФ. Усі досліджувані сполуки поліпшували загальний стан тварин, про що свідчила стабільність маси тіла, яка по завершенню експерименту співставлялась з аналогічним значенням групи інтактного контролю та практично не відрізнялась від початкової маси. У групі тварин, що отримували комбінацію КА+Кв на фоні ЦФ, коефіцієнт маси печінки достовірно знижувався в 1,2 рази відносно групи контрольної патології та практично досягав

значення такого в групі інтактних тварин. Значення КМП в групах щурів з введенням ГА г/х і Кв, у цілому, не мали достовірної різниці з групою тварин контрольної патології (табл. 1).

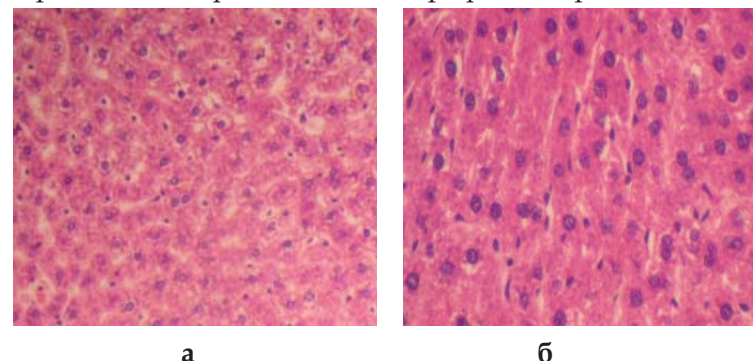


**Рис. 1.** Печінка щура після введення ЦФ: білкова дистрофія клітин, виразна тьмяність та монорморфність ядер гепатоцитів (а,  $\times 200$ ), посмугованість ядерної мембрани гепатоцита (б, імерсія). Гематоксилін-еозин.

Введення щурам ГА г/х, комбінації КА+Кв та Кв пригнічувало патологічний процес перекисного окиснення ліпідів, ініційований ЦФ, що виявлялося достовірним зниженням рівня ТБК-реактивних силоватки крові відповідно в 1,3, 1,4 та 1,3 рази відносно групи контрольної патології. З іншого боку, введення досліджуваних сполук посилювало глутатіоновий антиоксидантний захист: у групах тварин, що отримували комбінацію КА+Кв та препарат порівняння Кв, вміст ВГ майже наближався до такого в інтактній групі, а у щурів, що отримували ГА г/х, був навіть вищим за аналогічний показник у інтактних тварин (табл.1). Усі досліджувані сполуки різною мірою попереджали розвиток явищ цитолізу та холестазу на фоні циклофосфанового ураження (табл. 1). За вираженістю антицитолітичної дії досліджувані сполуки можна розташувати у такому ряду: комбінація КА+Кв > ГА г/х > Кв. Усі досліджувані об'єкти на тлі ЦФ-інтоксикації рівною мірою зменшували гіпопротеїнемію та у певних межах нормалізували концентрацію сечовини у силоватці крові лікованих щурів (табл. 1). У тварин, що на тлі ЦФ отримували комбінацію КА+Кв, концентрація сечовини зменшувалась в 1,3 рази ( $p \leq 0,05$ ) відносно групи контрольної патології і в 1,2 рази відносно тварин, що отримували препарат-порівняння, та наближалась до інтактного значення.

Введення щурам досліджуваних сполук позитивно вплинуло і на морфофункціональний стан печінки. У більшості тварин після ліку-

вально-профілактичного введення комбінації КА+Кв були виразно меншими ознаки білкової дистрофії печінки, що мала дрібноосередковий характер (рис. 2). Ядра гепатоцитів характеризувалися більшим анізонуклеозом та більш чіткою структурою, навіть при ознаках дистрофії. Зовсім була збільшена наявність двоядерних гепатоцитів. Вміст глікогену в цитоплазмі гепатоцитів практично не відрізнявся від норми, а пілоподібні ліпіди виявлялися у незначній кількості клітин та не у всіх тварин. Усе це свідчило про більшу адаптованість гепатоцитів до дії токсичного агента ЦФ на тлі комбінації, і сприяло зменшенню виразності альтеративних та дистрофічних проявів.



**Рис. 2.** Печінка щурів, яким вводили комбінацію КА+Кв на тлі ЦФ: зменшення ознак білкової дистрофії (а); помітний анізонуклеоз, більш чітка структура ядер гепатоцитів (б). Гематоксилін-еозин.  $\times 250$ .

Дещо менший позитивний вплив на стан печінки чинили ГА г/х та Кв, що вводили щурам на тлі інтоксикації ЦФ у аналогічному з комбінацією КА+Кв режимі. Лише у деяких тварин цих груп були майже відсутні ознаки білкової дистрофії, у більшості вони носили осередковий характер, хоча і невиразний. Структура ядер гепатоцитів була достатньо чіткою, цитоплазма гепатоцитів містила значно більше глікогену, ніж в групі контрольної патології, ліпідні включення носили пілоподібний характер.

Таким чином, у ході проведеного дослідження встановлена наявність гепатотропної дії у обраних глюкозаміновміщуючих об'єктів на тлі експериментальної циклофосфанової інтоксикації. Узагальнення результатів експерименту дозволило визначити більшу вираженість (за більшістю вивчених показників) гепатопротекторної активності комбінації КА+Кв порівняно з ГА г/х та Кв. Отримані експериментальні дані мають цілком логічне теоретичне обґрунтування. Меха-



нізм гепатотропної дії комбінації КА+Кв є комплексним і обумовлюється наявністю антиоксидантної, мембранотропної, анаболічної та інш. активностей окремих її компонентів – кверцетина та глюкозаміна. Глюкозамін, за рахунок превалювання відновлювальних властивостей над окисними, нейтралізує вільні радикали та окиснювальні агенти, тим самим зупиняючи запальні реакції і обумовлюючи протекторну дію по відношенню до багатьох органів, зокрема і до печінки. Як структурний компонент біомембран, глюкозамін виявляє мембраностабілізуючу дію і перешкоджає розвитку цитолітичного синдрому. Також, аміноцукор глюкозамін виявляє анаболічну дію через участь у циклі трикарбонових кислот: посилення обміну  $\alpha$ -кетокислот веде до активації синтезу  $\alpha$ -амінокислот та білка [13]. Антиоксидантна дія флавоноїдів, зокрема кверцетину, обумовлена їхньою здатністю знешкоджувати вільні радикали, що утворюються в результаті перекисного окиснення ліпідів. Також кверцетин здатен взаємодіяти з мембранами й проникати через їхній ліпідний шар, що обумовлює його мембраностабілізуючу дію. Кверцетин активує ферменти власного антиоксидантного захисту організму (каталаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза та ін.) і підвищує рівень неферментних антиоксидантів у крові (аскорбінова кислота, токоферол, глутатіон). Також для флавоноїдів доведений регулюючий вплив на цілу низку ферментів, які задіяні в синтетичних ланках обміну речовин, що забезпечує належний рівень регенеративних процесів у тканині печінки [14]. Таким чином, при сумісному застосуванні аміноцукрів глюкозаміну з кверцетином очевидним є ефект фармакодинамічного синергізму. Також це поєднання є цілком безпечним, що обумовлено практичною нешкідливістю його компонентів [15].

### Висновки

1. Інтоксикація тварин, спричинена циклофосфаном, супроводжується зрушенням структурно-функціональної цілісності печінки, обумовленим аномальною активацією перекисного окиснення мембранних ліпідів, явищами цитолізу і холестазу, посиленням катаболічних та дистрофічних процесів, які охоплюють усі ланки обміну речовин.

2. Глюкозаміновміщуючі сполуки – глюкозаміну гідрохлорид та комбінація аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином – завдяки наявності гепатотропної дії зменшують виразність проявів токсичного ураження печінки циклофосфаном, що підтверджується позитивними змінами досліджуваних біохімічних, морфологічних та гістохімічних показників.

3. За загальним рейтингом досліджених показників найбільш значущу гепатотропну дію на тлі циклофосфанової інтоксикації виявила комбінація аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином, що обумовлюється синергізмом фармакологічної дії її окремих компонентів, серед яких провідними є мембраностабілізуюча, антиоксидантна та метаболітотропна.

4. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого поглибленого фармакологічного вивчення комбінації аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином у якості ефективного модифікатора цитотоксичної дії алкілюючих протипухлинних засобів.

### Література

1. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции / А.Н. Казюлин, Л.З. Вельшер, Н.Н. Данилевская, Е.А. Маевская // Фарматека. – 2012. – № 8. – С. 37-44.
2. Кузнецова О.В. Гепатотоксичность различных схем химиотерапевтического лечения опухолей женской репродуктивной системы / О.В. Кузнецова, А.И. Рыбин, В.Г. Дубинина // Архив клінічної та експериментальної медицини. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 60-64.
3. Раткин А.В. Влияние Эплира и Эссенциале на гепатотоксичность циклофосфана / А.В. Раткин // Сборник статей молодых ученых и специалистов "НАУКИ О ЧЕЛОВЕКЕ" / Под ред. Л.М. Огородова, Л.В. Капилевич. – Томск, СГМУ. – 2002. – 254 с.
4. Коррекция гепатотоксичности циклофосфана водорастворимыми полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной и аира болотного / Е.А. Сафонова, К.А. Лопатина, Т.В. Ветошкина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 1. – С. 70-76.
5. Protective effects of chitosan oligosaccharide and its derivatives against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice / Yang Yan, Liu Wanshun, Han Baoqin [et al.] // Hepatology Research. – 2006. – Vol. 35, Issue 3. – P. 178-184.
6. Експериментальне дослідження функціонального стану міокарду під впливом комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну за умов розвитку фуразолідон-ізадринового міокардиту / Е.А. Ахмад, І.А. Зупанець, С.К. Шебеко, О.О. Тарасенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 3. – С. 65-69.
7. Effects of quercetin on liver damage in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis / Pavanato Amalia, Tunon Maria J., Sanchez-Campos Sonia [et al.] // Digestive Diseases And Sciences. – 2003. – Vol. 48, № 4. – P. 824-829.
8. Єрьоменко Р.Ф. Вплив коректора білкового обміну екстракту з трави люцерни посівної на гістоструктуру та функції імунної системи щурів

в умовах експериментального імунodefіциту / Р.Ф. Єрьоменко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: збірник наукових праць. – Київ; Луганськ, 2012. – Вип. 4 (112). – С. 24-36.

9. Зупанец І.А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине : дис. ... д-ра мед. наук (в форме научного доклада) / Зупанец Игорь Альбертович. – Купавна, 1993. – 90 с.

10. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники / Г.А. Меркулов. – М.: Медицина, 1969. – 424 с.

11. Сорокина И.В. Клеточные механизмы коррекции цитотоксических полиорганных повреждений тритерпеноидами класса лупана – бетулоновой кислотой и ее производными: автореф. дис. ... докт. биол. наук: спец. 03.03.04 «Клеточная биология, цитология, гистология», 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» / И.В. Сорокина. – Новосибирск, 2010. – 68 с.

12. Критерії токсичної дії циклофосфану при різних шляхах та кратності надходження до організму щурів / Н.В. Мельниківська, М.Я. Кудря, Н.В. Устенко [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2009. – № 1. – С. 64-67.

13. Туляков В.О. Протекторні властивості глюкозаміну / В.О. Туляков, К.О. Зупанець, С.К. Шебеко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 3. – С. 3-9.

14. Биофлавоноиды как органопротекторы: кверцетин, корвитин, квертин: монография / [Н.П. Максютин и др. ; под ред. акад. НАН Украины А.А. Мойбенко]. - Київ: Наукова думка, 2012. - 274 с.

15. Зупанець К.О. Экспериментальне обґрунтування комбінованого застосування похідних глюкозаміну з кверцетином при різних варіантах перебігу остеоартриту: дис. ... канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / К.О. Зупанець. – Харків, 2011. – 183 с.

#### Резюме

**Зупанець І.А., Ветрова К.В., Сахарова Т.С., Мисюрюва С.В.** *Експериментальне вивчення гепатотропної дії похідних глюкозаміну та їх комбінацій з кверцетином в умовах циклофосфаної інтоксикації у щурів.*

У статті наведені результати фармакологічного вивчення похідних глюкозаміну та їх комбінацій з кверцетином як модифікаторів гепатотоксичної дії алкілюючих протипухлинних засобів, зокрема циклофосфану. Для оцінки загального стану тварин та вираженості гепатотропної дії обраних об'єктів спостерігали за динамікою маси тіла дослідних щурів, визначали коефіцієнт маси печінки, біохімічні показники, а також проводили гістоморфологічне та гістохімічне дослідження тканини печінки. Найбільш значущу гепатотропну дію виявила комбінація аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином, що може пояснюватися фармакодинамічним синергізмом її окремих компонентів. Отримані дані експериментально обґрунтовують доцільність поглибленого фармакологічного вивчення комбінації аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з

кверцетином як ефективного і безпечного модифікатора гепатотоксичності алкілюючих цитостатиків при проведенні протипухлинної терапії.

**Ключові слова:** циклофосфан, гепатотоксичність, похідні глюкозаміну, кверцетин, гепатотропна дія.

#### Резюме

**Зупанець І.А., Ветрова Е.В., Сахарова Т.С., Мисюрєва С.В.** *Експериментальное изучение гепатотропного действия производных глюкозамина и их комбинаций с кверцетином в условиях циклофосфановой интоксикации у крыс.*

В статье представлены результаты фармакологического изучения производных глюкозамина и их комбинаций с кверцетином как модификаторов гепатотоксического действия алкилирующих противоопухолевых препаратов, в частности циклофосфана. Для оценки общего состояния животных и выраженности гепатотропного действия выбранных объектов наблюдали за динамикой массы тела крыс, определяли коэффициент массы печени, биохимические показатели, а также проводили гистоморфологическое и гистохимическое исследование ткани печени. Наиболее значимое гепатотропное действие проявила комбинация аминосахаров глюкозамина гидрохлорида и N-ацетилглюкозамина с кверцетином, что может объясняться комплексным действием компонентов, входящих в ее состав. Полученные данные экспериментально обосновывают целесообразность углубленного фармакологического изучения комбинации аминосахаров глюкозамина гидрохлорида и N-ацетилглюкозамина с кверцетином как эффективного и безопасного модификатора гепатотоксичности алкилирующих цитостатиков при проведении противоопухолевой терапии.

**Ключевые слова:** циклофосфан, гепатотоксичность, производные глюкозамина, кверцетин, гепатотропное действие.

#### Summary

**Zupanets I.A., Vetrova K.V., Sakharova T.S., Misyuriyova S.V.** *Experimental study of hepatotropic action of glucosamine derivatives and its combinations with quercetin during intoxication by cyclophosphamide in rats.*

The article presents the results of the pharmacological study of glucosamine derivatives and its combinations with quercetin as modifiers of hepatotoxic action of alkylating anticancer drugs, especially cyclophosphamide. The general condition of the animals and hepatotropic action of the studied objects were evaluated by the following parameters: the body mass dynamics of rats, mass coefficient of the liver, biochemical parameters, and the results of the histomorphological study of the liver's tissue. The combination of aminosugars of glucosamine hydrochloride and N-acetylglucosamine with quercetin showed the most significant hepatotropic effect, that explained by the complex action of its components. The data of the experiment shows the interest for further pharmacological study of the combination of aminosugars glucosamine hydrochloride and N-acetylglucosamine with quercetin as effective and safety modifier of hepatotoxicity of alkylating anticancer drugs.

**Key words:** cyclophosphamide, hepatotoxicity, derivatives of glucosamine, quercetin, hepatotropic action.

*Рецензент: д.мед.н., проф. С.М. Дрогоров*